

Универзитет “Св. Кирил и Методиј“
Стоматолошки факултет - Скопје
Клиника за орална хирургија

Цена М. Димова

**КЛИНИЧКА ПОДГОТОВКА И ПРОЦЕНА НА
ОБЕЗБЕДЕНАТА ЛОКАЛНА ХЕМОСТАЗА ПРИ
ОРАЛНОХИРУРШКИОТ ТРЕТМАН КАЈ
ПАЦИЕНТИ СО ТРОМБОТИЧНИ ЗАБОЛУВАЊА**

-докторска дисертација -

Скопје, 2007 година

Ментор:

Проф. д-р. Јордан ЈАНЕВ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

Членови на комисија:

Проф. д-р Владимир ПОПОВСКИ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

Проф. д-р Стојанка КОСТОВСКА

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

Проф. д-р Магдалена ЖАНТЕВА - НАУМОСКА

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

Доц. д-р Борис ВЕЛИЧКОВСКИ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

Проф. д-р Јордан ЈАНЕВ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

Дата на одбрана:

04.07.2007

Дата на промоција:

29.10.2007

СТОМАТОЛОШКИ НАУКИ - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

Toj што знае, а знае дека знае
- следи го !
Toj што знае, а не знае дека знае
- разбуди го !
Toj што не знае, а знае дека не знае
- научи го !
Toj што не знае, а не знае дека не знае
- бегај од него !

Конфуцие

на Йуїчо, Игор и Иван

Благодарносӣ

- На синовиће Игор и Иван, и сопругот Јућо за емоционална поддршка што ја имав за цело време на подготвоката и изработката на докторската дисертација. Им благодарам за трајните и разбирањето кое дојринесе зајдочнаташот труду да го завршам.
- Почит и благодарносӣ на проф. д-р. Јордан Јанев, ментор на мојот магистерски труду и докторската дисертација, за насоките и поддршката, за подманенетниот постик, стручните совети, консултации и интересирање за текот на изработката.
- Неизмерна благодарносӣ чувствувам кон проф. д-р. Стојанка Костовска, која направи да ја разбираам и да ја засакам хемостазата, за стручните напоменивија во изборот на методите, толкување на резултатите, корисните сугестиии во припремата и реализацијата на трудошт.
- Особена благодарносӣ кон:
 - Виолета Нецева д-р сци, за изработката на лабораторискиите испитувања,
 - доц. д-р Милка Здравковска-Јанкуловска, за стапацисичката обработка на податоците,
 - проф. Невенка Андоновска и д-р Билјана Андоновска м-р сци, за постројаната поддршка,
 - Лилјана Ангеловска, дипл. инг. биолог и Емилија Спасеска, дипл. фармацевт, за поддршката и соработката.
- Кон колегиите од Клиниката за орална хирургија при ЈЗУ Универзитетски Стоматолошки клинички центар "Свети Пантелеймон", за добриота соработка.
- На вработениите на Одделение за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузиологија во Скопје, за добриота соработка во тек на изработката на лабораторискиите испитувања од овој труду.

КЛИНИЧКА ПОДГОТОВКА И ПРОЦЕНА НА ОБЕЗБЕДЕНАТА ЛОКАЛНА ХЕМОСТАЗА ПРИ ОРАЛНОХИРУРШКИОТ ТРЕТМАН КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ТРОМБОТИЧНИ ЗАБОЛУВАЊА

АПСТРАКТ

Оралнохируршкиите процедури кај пациентите со орална антокоагулантна терапија биле секогаш конфраверзни зарди дилемата поизваду високиот ризик од хеморагија на сировити можността за емболија, доколку се прекине оралната антокоагулантна терапија.

Ризикот за тромбоемболија е зависен од неколку фактори, вклучувајќи ги клиничките индикации за антокоагулација. Повеќе различни пропоколи се сугерирали за третманот на овие пациенти, вклучувајќи ја суспитуацијата на оралниот антокоагуланси со хепарин, претеративно намалување на нивоот на антокоагулацијата, без измени на антокоагулантниот третман.

Првата цел на оваа докторска теза беше да се постапира подготвка на /клинички и лабораториски испитувања/ пред оралнохируршкиот третман кај орално антокоагулирани пациенти. Главната цел беше да се покаже дека кај пациентите со орална антокоагулантна терапија можно е да се изведаат безбедни оралнохируршки интервенции без претходен прекин на терапијата. Следна цел беше да се спореди локална хемостаза постапката со три различни локални средсредства по оралнохирурскиите интервенции кај тераписки антокоагулирани пациенти.

Испитувањето се извршило во период од пет години (2002-2006) на Клиниката за орална хирургија, Стоматолошки факултет во Скопје. Во студијата беа вклучени орално антокоагулирани пациенти, кои требаа да се извршат поедини оралнохируршки интервенции. За реализација на целите на испитувањето, вклучени се 260 испитаници.

Индикациите за оралнохирурскиите интервенции беа утврдени врз основа на: анамнезата, ексцираоралниот и интероралниот преглед, како и од РТГ наодите. Според

основната дијагноза на тромбоцитично заболување, 240 истиотаници се поделени на четири групи, секоја по 60 истиотаници. Контролна група ја претставуваа 20 здрави истиотаници.

Пред оралнохирушкиите интервенции, извршени се лабораториски истиотувања (INR, PT, АТIII, трофеин Ц, трофеин С, активатори и инхибитори на фибринолиза, фактор XIII) на Одделението за хемостаза и тромбоза, при РЗ за Трансфузиологија, Медицински факултет, Скопје.

Според атмицираните различни средстva за локална хемостаза, секоја група беше поделена на три подгрупи (по 20 истиотанка): A - со сорбацел газа - Surgicel, B - со фибринско лејило - TachoComb, C - со 5% троаксемична киселина.

Добиените резултати, нивната стапаистичка анализа и пресметаниите кофициенти на корелација претставуваат обработени вредности на истиотуваниите параметри од клиничките и параклиничките истиотувања.

Анализата содржи:

- структура на истражувачкиот материјал: пол, возраст, вид на орален антикоагуланс, времетраење на ОАТ, антибиотска терапија,
- лабораториски истиотувања: број на тромбоцити, PT - трофромбинско време, INR, АТIII, трофеин Ц, трофеин С, активатори и инхибитори на фибринолиза, фактор XIII,
- категоризација на пациентите:
 - според ризик од кравење - низок и висок ризик за кравење,
 - пошенцијален ризик за развиток на тромбоемболија - низок и висок ризик за тромбоемболија,
- итносот на интервенциите, фактори за ризик од кравење за време и по интервенциите,
- извршени оралнохирушки пропедури анализирани според дијагнозата и терапијата, бројот на ексракцииите, бројот на посести и видот на забој,
- контролни прегледи по 24, 48 часа, седум и десет дена,
- кравење по интервенциите: по 24, 48 часа, седум и десет дена, според регистрираниот индекс на кравење.

Секундно добиените резултати водат до следниве заклучоци:

- Ексѣракцијата на заби може да се извршувааќа без измени на орално антитикоагулантниот шрејман. Локалната хемостаза со сорбацел газа, фибринско лејило и шевови, и шранексемичната киселина /како средство за тлакнење на устата/ ќрејсиставувааќа локални модалишети за безбедна хемостаза /метод на избор/ при шрејманот на пацентите со орални антитикоагуланси.
- Не е поизербно да се ќрекине оралната антитикоагулантна штерапија ќред хируршкиот интервенции, поизребен е мултидисциплинарен ѕристаќ и штераписки шрејман со соодветната специјалност за контрола на пацентите.
- Последни евиденции поизреба за формирање на протокол за оралнохируршкиот ѕроцедури кај пацентите со орална антитикоагуланта штерапија.

Клучни зборови: забна ексѣракција, орална хирургија, орален антитикоагулантен шрејман, орални антитикоагуланси, локална хемостаза, ресортирана хемостатска газа, фибринско лејило, шранексемична киселина.

CLINICAL PREPARATION AND EVALUATION OF LOCAL HAEMOSTASIS EFFECTIVENESS FOLLOWING ORAL SURGERY TREATMENT IN THROMBOTIC PATIENTS

ABSTRACT

The oral surgery procedures in oral anticoagulated patients has always been very controversial due to the dilemma between the high risk of haemorrhage versus the possibility of embolism should the oral anticoagulated treatment be suspended.

The risk of thromboembolism depends on several factors, including the clinical indications for anticoagulation. Various protocols have been suggested for treating these patients, including substituting heparin for oral anticoagulants, decreasing the level of anticoagulation preoperatively, temporarily stopping the oral anticoagulants, and not altering the anticoagulant regimen at all.

The first goal of this doctoral thesis was to emphasize the clinical preparation (clinical and laboratory examinations) of oral anticoagulated patients before oral surgery procedures. The main objective was to demonstrate that it is possible to perform safe oral surgery on oral anticoagulated patients without having to suspend treatment beforehand. The second goal was to compare three local agents that aid haemostasis, following minor oral surgery in therapeutically anticoagulated patients.

The study was performed over a five-year period (2002-2006) and elaborated in the Clinic for oral surgery, Faculty of dentistry, Skopje. A longitudinal study was performed in oral anticoagulated treatment patients that required some type of oral surgical procedures. In order to realize the aims of the investigation, 260 subjects have been examined.

The indications for oral surgical interventions have been based on the findings of anamneses, extra-oral and intra-oral clinical examination, as well as, the findings and analyses of X-ray examinations. According to the thrombotic diagnosis, 240 patients were divided into four groups: each one of 60 subjects. The group of 20 healthy subjects served as a control group.

The patient underwent surgery after the laboratory examinations (an INR control, PT, AT III, protein C, protein S, fibrinolysis activators and inhibitors, factor XIII) which were previously controlled in the Department of haemostasis and thrombosis, Institute of blood transfusion, Faculty of Medicine, Skopje.

According to the applied various methods of local haemostasis, each group was divided in three subgroups (20 subjects): A - with compressive haemostatic gauze – Surgicel; B - with fibrin glue (TachoComb); C - with 5% tranexamic acid (Transamin).

The obtained results, their statistical analysis, and the evaluation of the coefficients of the correlation are the elaborated values of the examined parameters from the clinical and para clinical examinations.

The overall analysis included:

- overview of subjects by gender and age, type of oral anticoagulants, elapsed therapy time, antiбиопрофилактика,
- laboratory examinations: number of thrombocytes, PT - prothrombin time, an INR control, AT III, protein C, protein S, activators and inhibitors of fibrinolysis, factor XIII,
- patients categorizations:
 - risk of prolonged bleeding - low and high risk, and
 - potential risk for thromboembolism - low and high risk,
- urgency of oral surgery interventions, risk factors of prolonged bleeding during and after the interventions,
- completed oral surgery procedures (diagnosis, therapy, number of extracted teeth, number of sessions and tooth type),
- control examinations (to confirm presence of edema, haematoma, dry socket etc., after 24 and 48 hour, seven and ten days),
- according to bleeding index, presence of prolonged haemorrhage after the interventions (24 and 48 hour, seven and ten days).

The results obtained lead to the following conclusions:

- Dental extractions can be performed without modification of oral anticoagulant treatment.
- Local haemostasis with absorbable oxidized cellulose, fibrin glue, and tranexamic acid (used as a mouthwash) are local modalities of haemostasis (methods of choice) for the treatment in oral anticoagulated patients.
- It is not necessary to suspend oral anticoagulant treatment before surgery; as long as there is multidisciplinary approach for patient's control.
- Certainly, there is an evident need to make a protocol for oral surgery procedures in the patients with oral anticoagulant therapy.

Key words: tooth extraction, oral surgery, oral anticoagulant treatment, oral anticoagulants, local haemostasis, haemostatic gauze (absorbable oxidized cellulose), fibrin glue, tranexamic acid.

СОДРЖИНА

1.	ВОВЕД	1
2.	ТЕОРИСКИ ОСНОВИ СО ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРА	4
	Хемостаза, џроцес на активирање и инхибирање	4
	Тромбоза и џромбојични заболувања	16
	Орални антикоагуланти лекови и оралнохируршки интervенции	27
	Оралнохируршки интervенции и средсива за локална хемостаза	34
	Протоколи и менажмент на оралнохируршки интervенции кај паациенти со антикоагулантина јатерапија	44
3.	ЦЕЛ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА	46
4.	МАТЕРИЈАЛ /Истражувачки џримерок/	49
5.	МЕТОД НА ИСПИТУВАЊЕ	51
	Анамнеза	51
	Клинички џрглед	51
	Лабораториски анализи	52
	Одлука за интervенција (категоризација на испитанициите и оралнохирурскиите интervенции)	58
	Локални модалиитети за хемостаза	61
	Контролни џргледи	63
	Статистичка обработка	65
6	РЕЗУЛТАТИ	66
	Анамнеза и клинички џрглед	66
	Лабораториски испитувања	91
	Категоризација на испитанициите	135
	Контролни џргледи	139
7.	ДИСКУСИЈА	153
8.	ЗАКЛУЧОК	204
9.	БИБЛИОГРАФИЈА	208

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ И ОЗНАКИ

AA	а̄исолӯна арӣмија
α_2 - AP	α_2 - анӣӣлазмин
α_2 - MG	α_2 - макроглобулин
ATIII	анӣӣромбин III
CVI	церебро васкуларен инсулӣ
EPCR	рецӣтӣор на ендоӣелнӣе кле̄ки за ӣротеин I
FDP's	фибрин деградацио̄ни ӣродукти
HMWK	високо -молекуларен кининоген (High-molecular weight kininogen)
HRG	гликотро̄tein богат со хистидин (Histidine - rich glycoprotein)
IE	инфекцио̄ивен ендокардитис
INR	Интӣнационален нормализирачки сооднос (стапика) (International Normalized Ratio)
KG	конъпоролна група
LMWH	ниско-молекуларен хе̄парин (Low molecular weight heparin)
MI	миокарден инфаркт
N1	първа група /TDV/
N2	втора група /MI/
N3	трета група /CVI/
N4	четвърта група /VSV/
OAK	орален антикоагуланс
OAT	орална антикоагулантна терапия
PAI - 1	инхиби́тор на акти́ватора на и́лазминоген-1 (Plasminogen activator inhibitor-1)
PC	и́ротеин I
PLG	и́лазминоген
PRP	и́лазма богатиа со и́ромбоцити (Platelet-Rich Plasma)
PS	и́ротеин C
PT	и́ротромбинско време
TDV	и́ромбоза на глабоки вени
TF	ти́кивен факти́ор
TM	и́ромбомодулин
t - PA	ти́кивен тий на акти́ватор на и́лазминогенои (issue-type plasminogen activator)
UFH	нефракциониранои хе̄парин (unfractionated heparin)
u-PA	урокиназен тий на акти́ватор на и́лазминогенои (urokinase - type plasminogen activator)
VSV	вештачки сръцеви валгули

ВОВЕД

ВОВЕД

Сложениот процес на хемостаза се одвива преку специфичните патеки на функционирање на системите како што се коагулацијскиот, фибринолитичкиот и целуларниот систем на хемостаза. Системот на хемостаза е нераздвојна функционална единица на човечкиот организам и обидот да се проучува преку одделните компоненти може само делумно да ја прикаже вистинската слика на нејзината природа (*Ratnoff & Forbes*¹⁴⁰).

Физиолошката координација на функциите во процесот на хемостаза овозможува да се одржува баланс меѓу проагрегатните и антиагрегатните активности; меѓу проокоагулантните и антикоагулантните активности; меѓу профибринолитичките и антифибринолитичките активности, односно меѓу прохемостатските, протромботичните, прохеморагичните и антитромботичните процеси.

Нарушувањата на хемостазата заради вродени или придобиени причини на трите основни сегменти - васкуларниот, тромбоцитниот или плазматскиот, можат да бидат насочени во две различни насоки: склоност¹⁴¹ кон крвавење или пак обратно, појава на интраваскуларна тромбоза.

Хеморагичните состојби се значително поретки од тромбоемболичките. Имено, како најчеста причина за морбитет и морталитет кај човечката популација се споменуваат интраваскуларните зачепувања на артериите на срцето и мозокот, или пак појавата на венски тромбози и пулмонална емболија (*Moser & Stein*¹²⁵).

Од друга страна, човечкиот вид е подобро заштитен од хеморагија отколку од интраваскуларна тромбоза. Ризикот од хеморагии е поголем кај помладата популација, додека ризикот од тромбоза станува поприсутен со процесот на стареење.

Интересен е фактот што вродените хеморагични нарушувања се многу подобро проучени во споредба со вродените интраваскуларни тромбози и обратно, стекнатите хеморагични состојби не претставуваат посебен проблем во споредба со тромбоемболичните заболувања кои се во голем процент присутни кај човекот.

Тромботичните заболувања претставуваат своевидна единственост: тие се присутни во секојдневната практика на сите лекари, започнувајќи најпрво со лекарите од општа пракса, потоа специјалистите и субспецијалистите (интернисти, кардиолози, трансфузиолози, анестезиолози, хирурзи, акушери, стоматолози, орални и максилофацијални хирурзи, онколози итн). Од тука произлегува важноста на благовременото следење на новите сознанија од аспект на современите испитувања на хемостазата кои пак ќе имплицираат и современ тераписки период и третман кај овие болни.

Тромбоемболиските заболувања се едни од најтешките и најчести состојби кај хоспитализираните болни, особено во земјите со развиена економија. Во патогенезата на овие заболувања учествуваат повеќе фактори меѓу кои се:

- нарушувањата на системот на коагулација на крвта,
- генерирањето на тромбин и
- формирањето на фибрин.

Инхибицијата на овие процеси се користи за нивна профилакса и терапија.

Антитромботичната терапија опфаќа антикоагулантна, фибринолитичка и антиагрегациона тромбоцитна терапија.

Орални/те антикоагуланти/ лекови (антагонисти на К витамин) дејствуваат со соодветно намалување на формирањето на фибрин. Овие средства ја инхибираат активноста на витамин К - епоксид редуктаза, со што се спречува рециклирање на витаминот К, односно γ - карбоксилирање при што не се формираат функционални форми на: II, VII, IX и X фактор. Поради намалување на концентрацијата и функцијата на овие фактори во плазмата, оралнохируршките интервенции при таков режим се поврзани со зголемен ризик од хеморагија. Ваков тераписки период воопшто не изгледа идеален, бидејќи можноста за намалување на ризикот од крвавење по оралнохируршка интервенција е придрожен и со зголемен ризик за тромбоза⁹⁹.

За да се разјасни патогенетската улога на *орална/та фибринолиза*, од аспект на можно крвавење по екстракција, било потребно да се превземаат испитувања на групи пациенти со можно намалено формирање на фибрин. Ваков пример се пациенти со хемофилија A, B, von Willebrand-ова болест, како и пациенти третирани со орални антикоагуланси. Овие групи на пациенти се интересни, бидејќи намалениот фибрински депозит станува многу почувствителен кон деградација од оралната фибринолиза, отколку нормалниот фибрин. Иако споменатите заболувања претставуваат различни патолошки ентитети, сите се карактеризираат со намалено формирање на фибрин, со што истите можат да бидат споредени, применувајќи ист, односно сличен период во методите за локална хемостаза по изведените оралнохируршки интервенции¹⁴⁹.

Дијагностичкиот процес и клиничкиот третман на тромботичните заболувања во последниве години е значително подобрен, со валоризација на клиничкиот модел кој точно ги категоризира пациентите со:

- *низок*,
- *среден* и
- *висок ризик од тромбоза*⁷².

Пациентите со тромботични заболувања вообичаено се на возраст кога честопати имаат потреба од изведување на некоја оралнохирушка интервенција. Ваквите интервенции претставуваат сериозен проблем за хирургот. Во тек на изведување на интервенцијата и по завршување на истата кај пациентите со орална антикоагулантна терапија (ОАТ) постои зголемен ризик од можно продолжено крвавење по екстракција и по операција (Костовска и сор. ⁹⁹).

Во оралнохируршката и максилофацијалната специјалност постојат спротивставени ставови и мислења околу тоа дали кај пациентите со ОАТ е потребно истата да се прекине или редуцира, или пак да се продолжи без промена на нивото на истата, кога е веќе поставена индикација за хируршка терапија (Carter⁴⁴, Evans⁶², Gaudy⁷¹, Herman⁸¹, Wahl¹⁷³).

Во минатото постоела дилеми и контроверзни ставови во врска со ова прашање, при што мислењата и препораките беа поделени. Со воведување на нови лабораториски испитувања: утврдување на **INR** - *International Normalized Ratio* (Интернационален нормализирачки однос)⁵¹, ATIII⁸⁹, глобална фибринолиза⁵² и други наместо старите, како што е тромбо-тестот, мониторингот на овие пациенти е унифициран и подобрен. Од друга страна и примената на современи средства за локална хемостаза, овозможуваат воспоставувањето на сигурна хемостазата по оралнохируршките интервенции кај ваквите ризични пациенти и тоа без никаква промена на дозата на антикоагулантниот лек или пак само намалување на истиот. (Bernardoni-Socorro²³, Carter⁴², Della Valle⁵⁰, Halfpenny⁷⁸, Lewandowski¹⁰⁹, Marjanović¹¹⁹, Wepner¹⁸²).

*Во таа смисла /како **шојава**/ ова исјражување оѓфаќа пацienти со тромбоптични заболувања, како хронични стабилни болни, кај кои е поштребен оралнохируршки трейман, при што како посебен **проблем** ги издвојува пацienти со орална антикоагулантина терапија.*

Терапискиот тертман на овие пациенти треба да содржи воспоставување на чувствителна рамнотежа меѓу ризикот од развиток на крвавење (доколку нивото на антикоагулација кое е постигнато остане непроменето за време на оралнохируршката интервенција) и ризикот за развиток на тромбоемболија (доколку антикоагулантниот лек се прекине) што всушност е **предмет** на овој труд, притоа насочувајќи го вниманието кон:

- специфичнаа подготовка пред интервенција,
- примената на најсоодветни средсїва за локална хемостаза, како современи методи во шек и по хируршиот трейман на овие пацienти.

**ТЕОРИСКИ ОСНОВИ СО
ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА**

ХЕМОСТАЗА, ПРОЦЕС НА АКТИВИРАЊЕ И ИНХИБИРАЊЕ

Хемостазата е физиолошки процес кој претставува одговор на повредените крвни садови, со цел, да се спречи губење на крв и прекумерно крвавење. Нормалната хемостаза е суштествен показател за заедничката функција на крвоносното корито и хемостазниот систем. Со тоа се остварува примарната задача на системот за хемостаза - да се одржи крвта во течна состојба, сé до моментот кога ќе се појави потреба од запирање на крвавењето, како и настојување да се зачува интегритетот на васкуларниот систем. Исто така, системот на хемостаза го спречува заживотното создавање на тромб во срцево-садовниот систем, а овозможува и одржување на циркулирачката крв во васкуларниот базен.

Први научни сознанија за коагулацијата дал *Malpighi* (1686), кој во средината на седумнаесеттиот век ги сепаридал фибринските влакна на крвниот сосирок од крвните клетки и серумот, и микроскопски ги анализирал нивните морфолошки карактеристики (*Biggs*²⁵).

Прашањето за хемостазата е предмет на интензивно интересирање повеќе од сто години. Сознанијата на *Schmidt & Hammarsen* (1892) биле искристализирани од *Fuld & Spiro* (1904). Потоа *Morawitz* (1905) ја поставил и ја дефинирал класичната, ензимска теорија на коагулацијата на крвта²⁵.

Од поставувањето на ензимската теорија до денес, регистрирани се бројни сознанија за хемостазата на молекуларно ниво (*Ratnoff & Forbes*¹⁴⁰). Постојат бројни податоци и широк спектар на сознанија за основните фактори на хемостазата (крвните садови, тромбоцитите, коагулацијата, фибринолизата), за функциите на тромбоцитите и нивната плазмена мембрана, за мазните мускули и еднотелните клетки на крвните садови, за биохемијата на коагулиските фактори и за фибринолитичките проактиватори, за генетиката на хеморагичните дефекти и за многу други аспекти на комплексниот систем на хемостаза.

Имено, теоријата на *Astrup* од 1952 година се однесува на течната состојба на крвта и нејзините специфични карактеристики, кои се производ на постојана динамична рамнотежа меѓу продукцијата на фибрин и неговата деградација, т.е. коагулацијата и фибринолизата. Која и да било грешка во тој еквилибриум може да доведе до тромбоза или хеморагија. Тој потенцира дека *нарушена/а хемостаза е резултат или на дефинитивна коагулација (нарушеноshalожење на фибрин) или од нарушен фибринолиза (нейравилно расцворување на фибрин)*¹⁴⁰.

Успешното остварување на основната улога на системот на хемостаза го детерминираат четири подеднакво релевантни и меѓу себе поврзани функционални делови, кои стапуваат во интер-реакција: макро и микроваскуларните фактори, тромбоцитите, коагулацијскиот и фибринолитичкиот систем, кои во суштина се мултиензимски системи со свои активатори и инхибитори.

Процесот на хемостаза се одвива етапно (Костовска ¹⁰¹), на веќе познатиот начин:

- контракција на оштетениот крвен сад;
- атхезија на тромбоцитите на местото на настанатата лезија на сидот од крвниот сад;
- реверзibilна агрегација на тромбоцитите (формирање на примарен, лабав тромб);
- иреверзibilна агрегација на тромбоцитите и нивна контактна метаморфоза - процес на т.н. примарна хемостаза;
- коагулација на плазмата со учество на коагулиските фактори и формирање на фибрин, т.е. секундарна хемостаза;
- физиолошка фибринолиза која претставува последна фаза на хемостазата; растворање на настанатиот тромб, со активирање на системот на фибринолиза, отстранување на истиот од крвното корито со цел да се воспостави нормален тек на крвта.

Детерминирачка улога во процесот на примарната хемостаза, неспорно, играат тромбоцитите, факторот *v. Willebrand* и ендотелот на крвните садови ³⁰.

Крвни садови, тромбоцити и хемостазата

Во течна состојба, крвта циркулира во затворен срцево-садовен систем. При процесот на хемостаза учествуваат повеќе структури на крвните садови, ендотелните клетки и субендотелните структури, и тоа: колагенот, еластинот, мазните мускулни клетки, фибробластите, меѓуклеточниот матрикс и базалната мембрана.

Нормалниот ендотел е природна бариера која го спречува излегувањето на крвта од крвните садови, контактот на крвта со субендотелните структури и создавањето на тромб. Неоштетените ендотелни клетки не ги активираат ниту тромбоцитите, ниту факторите на засирување на крвта, ниту пак фибринолитичкиот систем. При повреда на ендотелот или негово исчезнување, неизбежно е активирањето на хемостазата.

Локалната вазоконстрикција која е краткотрајна, овозможува намалување на крвотокот на местото на повредените крвни садови, со што се овозможува локално повисока концентрација на вазоконстриктиските супстанци, потоа, се забрзува контактот на тромбоцитите и коагулиските фактори со местото на повреда, а со тоа и активирање на тромбоцитите и отпочнување на процесот на коагулација.

Ендотелот на васкуларниот систем учествува во инхибиција на хемостазата на повеќе начини. Ендотелот продуцира простациклин, којшто ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите, и ендотелните клетки обезбедуваат површина за формирање на

комплекси тромбин / антитромбин III резултирајќи со неутрализација на тромбинската активност на страната од повредата (*Barrowcliffe & Thomas*¹⁶).

Формирањето на тромбин / ATIII комплексот е забрзано на површините од ендотелните клетки. Ендотелот е вклучен во отстранувањето на тромбинот со синтезата на тромбомодулинот. Тромбинот се поврзува со тромбомодулинот и овој комплекс го активира протеинот Ц, којшто потоа ги инактивира факторите Va и VIIIa. Врзувањето на протеинот Ц со фосфолипидите и инактивацијата на факторите Va и VIIIa се забрзани од друг плазмапротеин, протеинот С⁶¹.

Активираниот протеин Ц ја засилува фибринолизата, но тоа експериментално не е потврдено. Најверојатно тоа се остварува со протеолитичка инактивација на брзодействувачкиот плазминоген активатор инхибитор (PAI-1). Активираниот протеин Ц е инактивиран од спородействувачкиот специфичен инхибитор, акција која што е засилена од хепаринот. Сите овие антикоагулантни механизми, заедно со фибринолизата, го заштитуваат ендотелот на васкуларниот систем од појава на тромбоза. Ендотелните клетки синтетизираат и ослободуваат фибринолитички активни компоненти коишто играат улога на антикоагуланси важни за регулацијата на хемостатскиот баланс *in-situ*.

Тромбоцитите во физиолошки услови, учествуваат во примарната хемостаза, при што претрпваат морфолошки и биохемиски промени. Во рамките на хемостатскиот одговор на повредата на крвни садови, учеството на тромбоцитите се изразува преку неколку реакции: атхезија, секреција, агрегација и фузија, активација на коагулацијскиот систем, кака и на други системи на хомеостазата.

Ако бројот на тромбоцитите е помал од определена граница или со дефектна способност за агрегација, постои сериозна опасност од дефекти во коагулацијскиот процес. Всушност, агрегацијата на тромбоцитите е многу важен момент во хемостазата, бидејќи истиот неразделно ги поврзува целуларниот и хуморалниот систем на хемостазата³⁰.

Примарно одговорни за хуморалната фаза на хемостазата се во прв ред компонентите на коагулацијскиот, фибринолитичкиот систем и кинин-кининоген системот, додека секундарно се вклучени и многу други хуморални фактори од повеќе органски системи²⁵.

Коагулација на крвта

Коагулацијата е процес на сосирање на крвта кој е прилично сложен и зависен од многу чинители. *Lord Lister* во 1863 прв го претпоставува можниот внатрешен пат - "*intrinsic pathway*" на коагулацијата³⁰.

Morawitz (1905) ја предлага класичната, ензимска теорија на коагулација на крвта формулирајќи ја како водопадна, односно каскадна теорија (хипотеза) со

четири фактори: **фактор I - фибриноген, фактор II - тромбомбин, фактор III - тромбопластин и фактор IV - калиум јони.** Првите дефицити врз основа на оваа појдноставена шема биле дадени од Nolf во 1908¹⁴⁰.

Табела 1. Именик на факторите на коагулација и нивни својства (Ratnoff & Forbes¹⁴⁰)

ФАКТОР	СИНОНИМИ	Молек. тежина	Конц. во плазма (mg/dl)	in vivo полу-живот (часови)
I	<i>Fibrinogen</i>	340,000	200-400	100-150
II	<i>Prothrombin</i>	70,000	10	50-80
III	<i>Tissue thrombolastin (тромбопластин)</i>	44,000	0	
IV	<i>Ion na kalcium</i>	40	9-10	
V	<i>Proaccelerin (стабилизиран фактор)</i>	330,000	1	24
VII	<i>Prokvertin (стабилизиран фактор)</i>	48,000	0.05	6
VIII	<i>Антихемофилен глобулин (AHG)</i>	330,000	0.01	12
v Wf	<i>von Willebrand-ов фактор</i>	(250,000) n*	1	24
IX	<i>Christmas-ов фактор</i>	55,000	0.3	24
X	<i>Stuart-Prower-ов фактор</i>	59,000	1	25-60
XI	<i>Претходник на тромбофлебитин</i>	160,000	0.5	40-80
XII	<i>Hageman-ов фактор</i>	80,000	3	50-70
XIII	<i>Фибрин стабилизирачки фактор (FSF)</i>	320,000	1-2	150
<i>Prekallikren</i>	<i>Fletcher-ов фактор</i>	85,000	5	35
<i>HMWK</i> <i>(kininogen)</i>	<i>Fitzgerald, Flaujeac или Williams-ов фактор; кофактор на константно активирање</i>	120,000	6	150

* n покажува број на субединици

Врз основа на интензивните откритија и прецизирања на одделни фактори кон почетокот и средината на минатиот век (f.V - Quick 1957, Owren 1947; f.VII - Alexander et al., 1951; f.X - Houge 1957; Telfer et al., 1956; f.IX - Biggs 1952; f.XII - Hageman 1955), базичниот концепт на Morawitz за каскадниот механизам на коагулацијата е дополнет и редефиниран од Davie & Ratnoff - 1964 (Moser & Stein¹²⁵).

Macfarlane во 1964 дефинитивно го доперцизирал и конечно истиот во таква форма опстојува и во денешно време, дополнет со мноштво активатори и инхибитори како и многу интермедиерни продукти, така што добива карактеристики на многу сложен систем (табела 1)¹⁴⁰. Во основа, процесот на коагулација на крвта е сложен биохемиски процес во кој со мала стимулација на почетните фактори се отпочнува експлозивно формирање на тромбин. Тоа претставува долга низа на протеолитични реакции во кои по одреден редослед се вклучуваат сите коагулацијски фактори во циркулацијата.

Коагулацијата се одвива во неколку етапи и тоа:

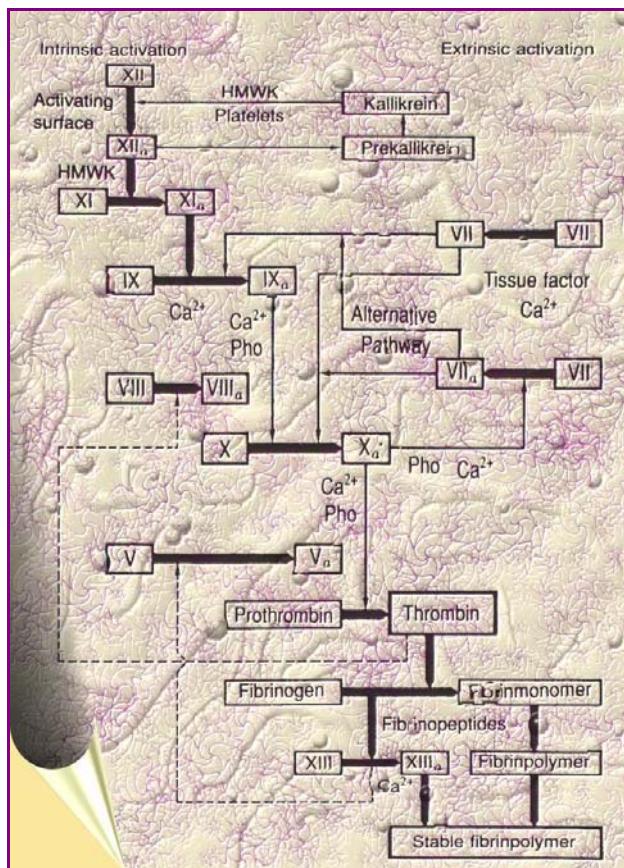
- контактна фаза,
- фаза на создавање на крвен тромбопластин, до кој се доаѓа по ткивен (*extrinsic*) и плазмен (*intrinsic*) пат,
- генерирање на тромбин,
- создавање на фибрин и негово топење (фибринолиза).

Механизам на дејствување на системот на коагулација

Коагулацијата може да се иницира преку два различни спроводни патишта:

- ◆ внатрешен спроводен пат - зависен од фактор XII, и
- ◆ надворешен спроводен пат - зависен од тромбопластин.

Разликата меѓу овие два пата е во активирањето на фактор X и истите го делат заедничкиот пат по конверзијата на фактор X (слика 1).



Легенда:

Fibrinogen - фактор I;
Prothrombin - фактор II;
tissue factor - ткивен тромбојластин, фактор III;
Ca²⁺ - фактор IV;
factor V - proaccelerin;
factor VII - prokallikrein;
factor VIII - антитхемофилен фактор A;
factor IX - антитхемофилен фактор B;
factor X - Stuart-Prower-ов фактор;
factor XI - преходник на тромбојластин;
factor XII - Hageman-ов фактор;
factor XIII - фибринабилизирачки фактор; **HMWK** - високо молекуларен кининоген, Fitzgerald-ов фактор; **prekallikrein / kallikrein** / Fletcher - ов фактор;
Pho - фосфолипид.

Слика 1.

Симплифицирана шема на коагулацијскиот систем модифицирана од Jespersen (1987)¹⁴⁹

Внатрешниот пат на коагулација започнува со врзувањето на факторот XII на место на повредениот крвен сад. Предложено е дека бавно активирачкиот автокаталитички механизам е одговорен за активирање на факторот XII, кој потоа го претвора прекаликреинот во каликреин.

Со процесот на реципрочна активација каликреинот рапидно го претвора факторот XII во неговата активна форма. Овие реакции се во врска со локалното оштетување на ткивото и со експозицијата на фосфолипидите, вклучувајќи ја површината на активираните тромбоцити.

Активирањето на надворешниот пат иницирано е од ткивниот тромбопластин настанат од повреденото ткиво. Ткивниот тромбопластин присутен е во различни клетки во сидот на крвниот сад, вклучувајќи ги ендотелните клетки, мазните мускулни клетки и фибробластите. Исто така докажан е во моноцитите и макрофагите. По активирањето на фактор X, внатрешниот и надворешниот пат се составуваат (*Bloom & Thomas*³⁰).

Физиолошки инхибитори на коагулација

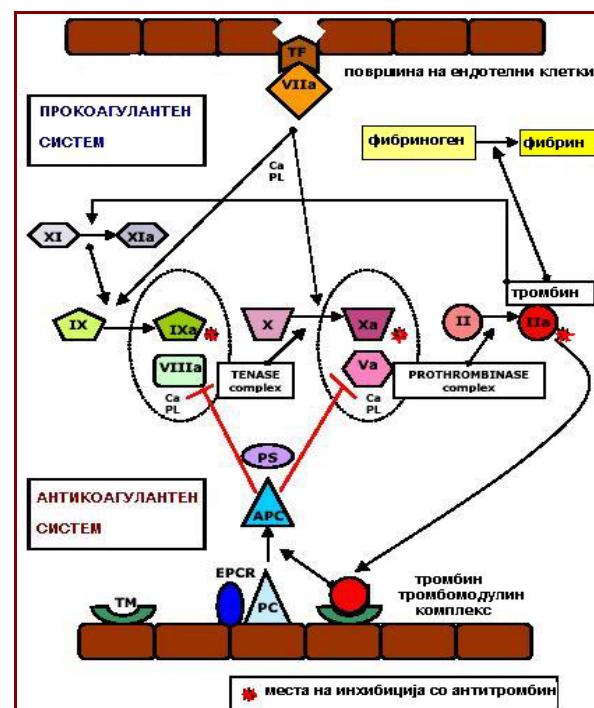
Еден од одбрамбените механизми на прекумерната интраваскуларна коагулација, која природата ги создала, е постоењето на протеолитички инхибитори во плазмта. Овие инхибитори имаат функција да ги ограничат и контролираат обемот и брзината на двета системи: коагулацијскиот и фибринолитичкиот (слика 2).

Инхибиторите на коагулацијата се бројни, а како најважни се следниве:

- антитромбин III /ATIII/
- хепарински кофактор II /HCII/
- протеин Ц /PC/
- протеин С /PS/
- протеин Зет /PZ/
- тромбомодулин /TM/
- алфа 1 антитрипсин / α_1 AT/
- алфа 2 макроглобулин / α_2 MG/
- кунини

Слика 2.

Интеракција на прокоагулантниот и антикоагулантниот систем - *Bhujwani & Hart (2004)*



¤ **Антитромбин III - AT III** претставува главен физиолошки полиспецифичен инхибитор на серинските протеази создадени во процесот на коагулација и фибринолиза (*Barrowcliffe & Thomas*¹⁶). Негови супстрати се тромбинот и активните форми на факторите на коагулација: XIIa, XIa, Xa, IXa, каликреинот и плазминот.

ATIII го инхибира слободниот тромбин и f.Xa многу повеќе отколку врзани заедно или во коагулум. Во циркулацијата се наоѓа во слободна форма (40%) и во комплекс со тромбин, тромбин / анитромбин - (T / AT).

Концентрацијата на антигенот на ATIII изнесува од 0.17-0.30 g/L, а биолошката активност 70-140%, со полуживот 56 часови. Интересна е споредбата на дефицитот на ATIII и факторите на коагулација. Дефицитот на ATIII од околу 50% доведува до тромботични манифестации, додека дефицитот на коагулацииските фактори дури под 10% доведува спротивно, до крвавење^{89, 98, 100, 101}.

Во 1965 Egeberg соопштува студија за Норвешко семејство кај кое е утврдено забележително висока инциденца на венска тромбоза, најчесто поврзана со травма, хируршки интервенции, воспаленија и гравидитет. Утврдени се многу ниски вредности на ATIII од околу 50% измерени со биолошки и имунолошки метод кај повеќето членови од семејството и кај некои од нивните деца, при што заклучено е дека овој дефицит на ATIII е автосомно доминантен (*Barrowcliffe & Thomas*¹⁶).

✗ *Хепаринскиот кофактор II - HCII* е антикоагулантен гликопротеин со голема сличност со останатите серини, особено со ATIII, селективно го инхибира тромбинот, но не и f.Xa, формирајќи комплекс тромбин / HCII. Овој инхибитор нема широк спектар на дејствување⁹⁸.

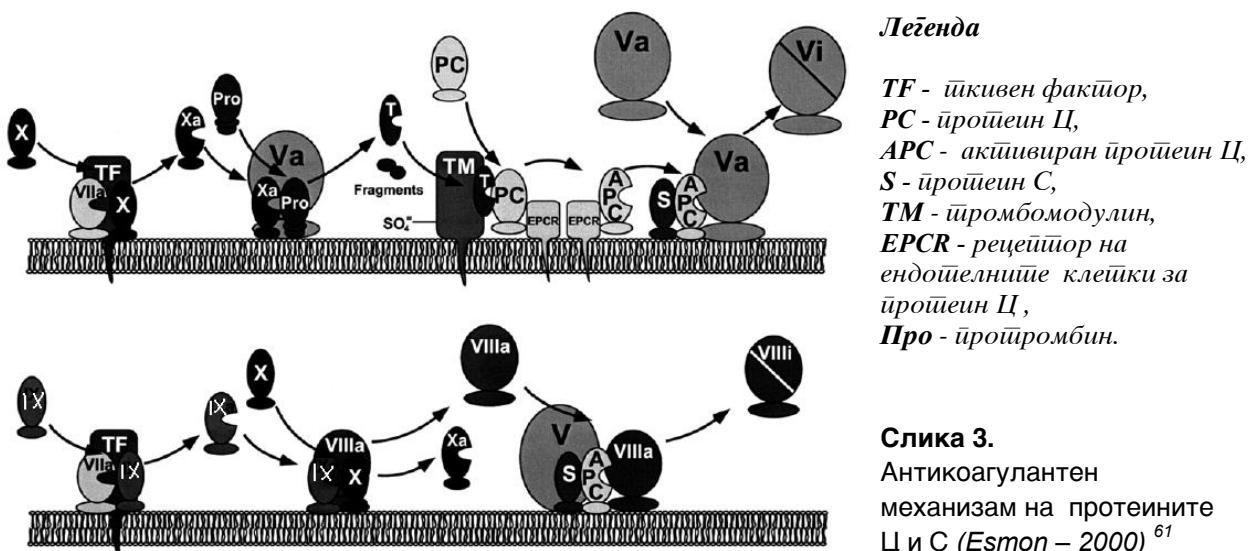
✗ *Протеин Ц - (PC)* е гликопротеин, витамин K зависен, плазматски проензим, прекурсор на серинската протеаза, во концентрација од 0,5 mg/dL. Протеинот Ц има главна улога во системот на коагулација⁹⁸. Антикоагулантниот пат на PC се појавува како многу важен, инволвиран во вкрстените рекации помеѓу воспаленијата и коагулацијата. Неговото антикоагулантно и антиинфламаторно активирање го покажале *Esmon*⁶¹ и *Owen* дека се одвива на површината на ендотелните клетки, каде тромбинот е сврзан за протеинот тромбомодулин, во форма на комплекс. Оваа реакција бара присуството на протеин C (слика 3).

Активираниот протеин Ц (APC) нема антикоагулантна функција, тој се сврзува со протеинот C и овој комплекс ги инактивира f.Va (слика 4).

Инфламаторните медијатори интерлеукин 1, тумор некротичниот фактор а (TNFa) и ендотоксинот можат секогаш да го регулираат патот на PC со блокирање на транскрипцијата на гените на тромбомодулинот (TM) и рецепторот на ендотелните клетки за протеин Ц (EPCR). Испитувањата покажале дека инфламаторните медијатори го нарушуваат патот на главните компоненти преку контрола на транскрипцијата, протеолитичкото инактивирање и оксидативните оштетувања.

При инхибиција на воспаленијата се случува инхибиција на цитокините одговорни за ендотоксинот, инхибиција на леукоцитното врзување за активниот ендотел, како и инхибиција на тромбинот и генерирање на f. Xa во микроциркулацијата.

Се смета дека нивото на PS и антикоагулантната функција на APC се намалуваат при состојби на гравидитет и при оралната антикоагулантна терапија⁶¹.



Слика 3.
Антикоагулантен
механизам на протеините
Ц и С (Esmon – 2000)⁶¹

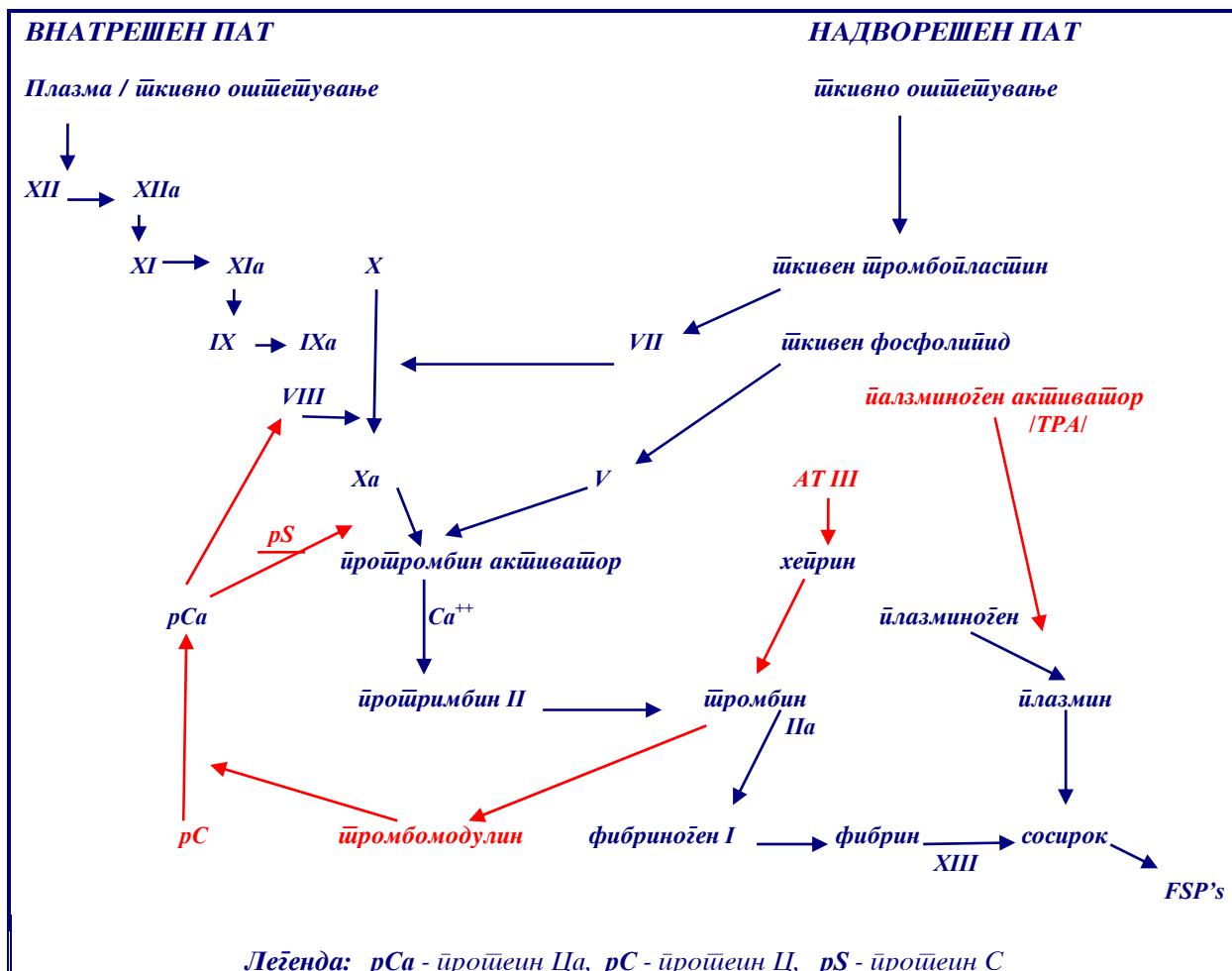
¤ Протеин С (PS) - е важен составен дел од системот на коагулација. Во циркулацијата се наоѓа во две форми: слободен и врзан. Само слободниот има антикоагулантен ефект. Концентрација во плазмата изнесува околу 25 µg/mL. Аналогно на PC, дефицитот на PS доведува до тромботични состојби⁶⁷.

Сознанијата за структурата на овој инхибитор на коагулацијата овозможиле откривање на различни дефекти на генот кој произлегува од хуманиот PS.

Описаны се многу мутации кои доведуваат до дефицит на PS. Прв таков случај е описан во 1984 година. Клиничките манифестации се слични со оние со дефицит на PC, но релативно полесни. Резултат на тоа се венски тромбози, пулмонални емболии и артериски тромбози⁹⁸.

Во медицинските бази на податоци постојат само неколку случаи со утврден дефицит на протеин С. Во стручната литература од оралната и максилофацијалната хирургија за првпат се презентира случај со дефицит на PS од страна на Finn & Schow⁶⁷ во 1993. Во 2000 година, Crean и сор.⁴⁷ се следни автори кои пријавуваат редок случај на дефицит на протеин S кај пациент со асимптоматска тромбофилија и потреба од забна екстракција.

Пациентка која ја презентираат Finn & Schow⁶⁷ е на возраст од 43 години. Кај неа е утвреден дефицит на PS на 18 годишна возраст после неколку епизоди на тромбоза на длабоките вени. Извршено е во исто време оперативно отстранување на четири импактирани заби и хистеректомија. Оралната антикоагулантна терапија (кумадин) е прекината и вклучен е хепарин, кој пак е прекинат три часа пред интервенцијата. Ординарирана е и свежо смрзнатата плазма (FFP). Пациентката е контролирана долг период и во тек на целата следна година не е забележана тромбоемболиска епизода.

**Слика 4.**Дијаграм на коагулациска и антикоагулациска каскада според Finn & Schow (1993)⁶⁷

- Тромбомодулин (TM) е исто така инхибитор на коагулацијата, заедно со PC и PS. TM се врзува во комплекс со тромбинот и така ја инхибира неговата понатамошна активност. Комплексот тромбин / TM го отпочнува антикоагулантниот пат на PC со активирање на проензимот PC⁹⁸ (слика 4).

Фибрин, фибринолитички систем и механизам на дејствување

Конверзијата на фибриноген во фибрин поминува во три последователни чекори. Во присуство на активираниот фактор XIII и Ca^{2+} , фибринските полимери ковалентно се вкрстуваат со α и γ синцирите (Doolittle, 1981).

Robbins Laki и Lorand први докажале дека мономерите на фибрин се врзани со ковалентна врска еден за друг, со помош на дејство на друг плазматски ензим, фибрин стабилизирачки фактор, фактор XIII. Овој фактор го одржува коагулумот

стабилен (слика 4). Активиран од тромбинот, во присуство на фибрин, го катализира формирањето на пептидни врски меѓу фибринските нишки (Костовска⁹⁸).

Депонираниот фибрински сосирок обезбедува не само хемостатски чеп, туку конституира и матрикс за клеточна миграција и припојување за време на процесите на ткивната репарација (*Ratnoff & Forbes*¹⁴⁰).

Физиолошката фибринолиза е дефинирана како разградување на фибринот со ензимот плазмин. Конверзијата на проензимот плазминоген во активен ензим плазмин е фундаментална фаза во процесот на активирање.

Овој систем има исклучителна важност во хомеостазата на човекот бидејќи интраваскуларниот тромб е во функционална зависност од фибринолитичкиот систем. Покрај улогата да го лизира фибринот на местото на повредата на крвиот сад, фибринолитичкиот систем учествува и во други важни процеси:

- при инфламација и ткивна репарација,
- при овулација и ембрионална инплантација во матката,
- при трансформација на прехормони во хормони,
- во откривањето на метастазите и малигните тумори,
- во активирањето на макрофаги.

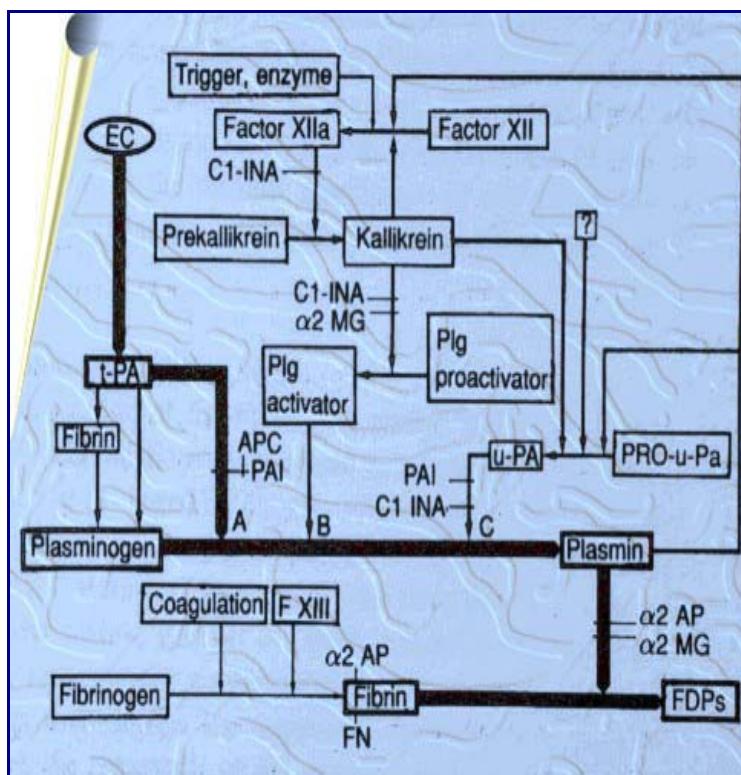
Фибринолитичкиот систем, исто како и коагулацијскиот, има ензимски карактер така што каскадниот ензимски систем ја контролира конверзијата на плазминогенот во плазмин, со помош на серија активатори и инхибитори, кои се во постојана динамичка рамнотежа (слика 5).

Циркулирачкиот проензим плазминоген, кој првично бил наречен фибринокиназа, во фибринолитичкиот систем ја завзема аналогната позиција на протромбинот во процесот на коагулација.

Повеќето од компонентите на фибринолитичкиот систем биле идентификувани меѓу 30-тите и 50-тите години на XX век, но во последните десетина години сознанијата достигнуваат најголем подем. Прв поширок преглед бил даден од *Astrup* (1956) и *Fearly* (1973)¹²⁵.

Во последните 20 - тина години проучени се активаторите на плазминогенот. Тие се наоѓаат во крвта, ендотелот на крвните садови и во ткивата. Основната функција им е да ја активираат фибринолизата при постоење наталожен фибрин или тромб. Нивната примарна структура е проучена, одреден е распоредот на DNA и произведени се со генетски инженеринг. Постојат два типа активатори: плазмени (зависни од контактната фаза на коагулацијата) и ткивни (*t-PA* и урокиназа).

Во човечкиот организам, во нормални услови се се одвива под контрола, со цел да се запази потребната рамнотежа. Доколку фибринолизата би била без контрола би дошло до хеморагичен синдром. Овој баланс е постигнат со постоењето на соодветни инхибитори. Хуманата плазма поседува значајна инхибиторна активност.



Слика 5.

Симплифицирана шема на патеките на активирање на фибринолиза модифицирана од Kluit (1988)¹⁴⁹

Три различни начини на активирање на фибринолиза:

A: надворешен начин,
B: внатрешен начин зависен од ф. XII,
C: внатрешен начин независен од ф. XII.

Легенда:

t - PA - тиквиден начин на активирање на плазминогенот,
EC - ендотелни клетки,
APC - активиран трофеин C,
PAI - 1 - начин на инхибицита на активирањето на плазминогенот - 1 од ендотелните клетки,
Factor XII - Hageman-ов фактор,
C1-INA - инактиватор на C1,
α2-MG - α₂-макроглобулин,
PLG - плазминоген,
u-PA - урокиназен начин на активирање на плазминоген,
pro-u-PA - (едносинциреспита) и - PA,
α2-AP - α₂-антиплазмин,
FN - фибронектин,
F XIII - фибрин стабилизирачки фактор,
FDPs - фибрин деградациони производи.

До пред петнаесетина години се сметало дека постојат само неколку:

- ◆ α₂ - антиплазмин /α₂-AP/,
- ◆ α₂ - макроглобулин /α₂-MG/ - кој се сметал за брз,
- ◆ α₁ - антитромбин /α₁-AT/ за бавен инхибитор.

Најновите научни сознанија посебно индикативно место им даваат на инхибиторите на активаторите на плазминогенот- /PAI -1,2,3/.

Активирањето на плазминогенот е поврзано со два различни пата. Надворешниот фибринолитички систем е зависен од активаторите сврзани во ткивата, додека пак внатрешниот фибринолитичкиот систем од хуморалните прекурсори кои циркулираат во крвта. Активирањето на патиштата резултира со конверзијата на плазминоген во плазмин (слика 5).

Современите научни сознанија посебно го респектираат надворешниот пат на активирање на фибринолитичниот систем (*extrinsic pathway*). Во овој пат на активирање, активаторите на плазминоген се создаваат во ткивото и во ендотелните клетки. Исто така активаторите на плазминоген може да се активираат под влијание на катехолами, хипоксија, при стимулација на β адренергични рецептори, повреда /травма/ и при состојби на стрес (Димова⁵⁶). За време на

состојби на мирување нивото на инхибиторот во крвта е вообично повисоко од нивото на t-PA (Assael¹², Grant⁷⁶).

Активирањето на двата одделни *внатрешни патишта на фибринолиза* се карактеризира со конверзија на хуманите прекурсори во активатори.

- Едниот пат е зависен од факторот XII, каде што факторот XIIa го конвертира прекаликреинот во каликреин, конвертирајќи го плазминогенот од проактиваторот во активатор. Докажано е дека покрај каликреин, исто така и факторите XIa и XIIa, можат директно да го активираат плазминогенот¹⁴⁰.
- Другиот пат е независен од факторот XII и под активирање на фибринолизата се подразбира конверзијата на плазмената проурокиназа во урокиназа (u-PA) со сопствена урокиназа, слична на уринарната.

Од неодамна е објавено дека внатрешниот систем може да биде активиран од плазминот, создаден преку надворешниот фибринолитички систем.

Разбирањето на хемостатскиот баланс било значително разјаснето со проучувањето на пациентите со конгенитални и стекнати дефекти на коагулацијскиот систем. Ваквите студии ја потврдиле сигнификантноста на хемостатскиот механизам на страната на повредата, односно балансот меѓу фибринската депозиција и фибринската резолуција. Патофизиолошката улога на фибринолизата за развој на крвавење по оралнохируршка оперативна интервенција кај пациенти со дефекти на коагулацијскиот систем првпат била предложена од Bjorlin и Nilsson, 1965 (Sindet-Pedersen¹⁴⁹).

Оралнохируршките интервенции индуцираат промени на фибринолизата во оралната средина. Најпрво, фибринолитичката активност на плунката е редуцирана заради присуството на инхибитори на фибринолизата од крвта и ткивниот ексудат. Но, со намалување и прекинување на крвавењето, како и со редуцирање на ткивната ексудација, фибринолитичката активност на плунката се зголемува.

Плазминогенот и активаторите на плазминогенот се присутни во оралната средина во физиолошки услови, бидејќи пазминогенот е секрециран во плунката, додека ткивниот тип на активатор на плазминогенот (t-PA) пристига од оралните епителни клетки и гингивалниот цервикален флуид. Затоа, оралнохируршките интервенции, како психофизичка травма имаат влијание врз фибринолизата (Scully & Wolff¹⁴⁸, Димова⁵⁶).

ТРОМБОЗА И ТРОМБОТИЧНИ ЗАБОЛУВАЊА

Одржувањето на хемостатската хомеостаза е еден од најдинамичните процеси во организмот. Како резултат на тоа постојано балансирање меѓу механизмите кои доведуваат до засирување на крвта и оние кои ја спречуваат, се овозможува непрекинато циркулирање на крвта, како течно ткиво во крвните садови^{25, 30}.

Функционирањето на системот на хемостаза во хуманата популација се обезбедува со механизмите за регулација. При појава на одделни нарушувања во регулацијата на овие механизми можно е да се создадат состојби со назначена склоност кон *интраваскуларна коагулација и тромбогенеза*.

Терминот *тромбофилија* во известувањето на Светската здравствена организација од 1985, означува генетска детерминирана предиспозиција кон тромбоза (*Hirsh -1992*⁸⁸).

Патогенезата на тромбозата е многукомпонентен комплекс од локални и системски реакции, во чија основа се наоѓа создавањето на тромб во крвните садови, најчесто како последица на взајмното дејствување на неколку системи:

- ◆ васкуларните,
- ◆ клеточните и
- ◆ хормонските фактори во крвта.

Создавањето на тромб во физиолошки услови претставува нормален и корисен механизам на реакција при настаната повреда на крвниот сад. При тромбофиличните состојби, патолошкиот тромб може да се дефинира како појава при која циркулирачката крв ја загубила нормалната, физиолошката рамнотежа меѓу механизмите коишто ја регулираат хемостаза во срцево-садовниот систем⁹⁸.

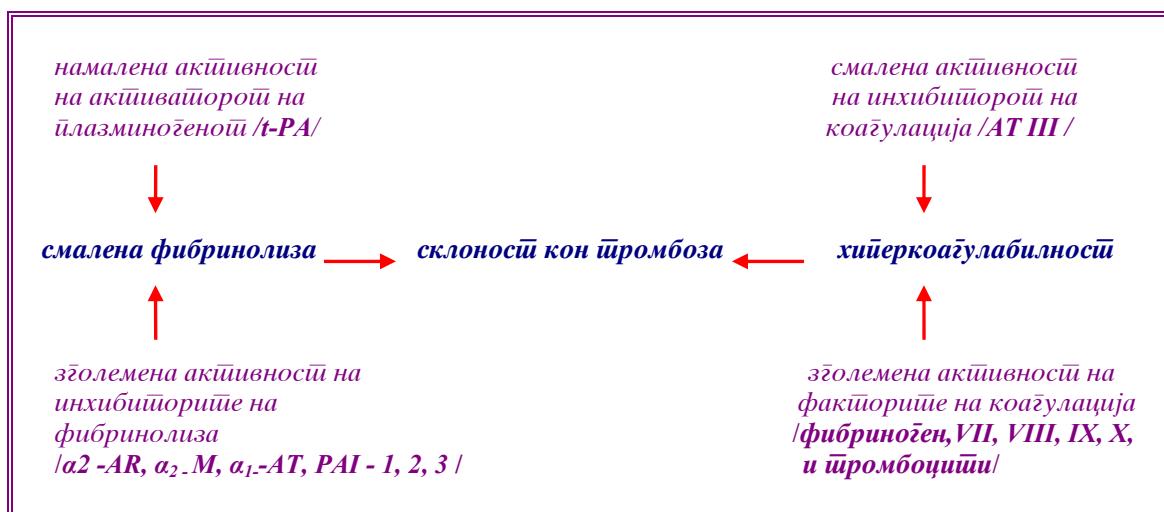
Патогенезата на тромбозата е комплексна појава. Уште во 1856 год. *Virchow* предвидел три групи на фактори кои ја условуваат тромбозата⁹⁸. Тоа се:

- фактори кои го оштетуваат ендотелот (интимата) на крвните садови,
- фактори кои го нарушуваат крвотокот (хипостаза и стаза), односно промената во циркулацијата на крвта, и
- фактори кои ги нарушуваат тромбоцитните функции и коагулабилноста на крвта.

Оваа тријада претрпувала извесни промени, но, сепак, основната рамка е зачувана до денес¹⁴⁰. Постанокот, местото и големината на тромбот зависат од меѓусебното делување на овие фактори. Ширењето и развитокот на тромбот зависи од рамнотежката помеѓу сите фактори кои учествуваат во постанокот и лизата на тромбот: текот на крвта, ендотелот на крвните садови и карактеристики на крвта.

Тромбозата е процес којшто го предизвикуваат тромбоцитите и плазматските протеини. Овој процес е модулиран од циркулирачки антикоагулантни протеини и од системот на фибринолиза кои се во постојана рамнотежа (Biggs²⁵).

Тромбозата претставува мултифакторијално заболување и се случува кога ќе биде нарушена рамнотежата меѓу проокоагулантните фактори и одбранбените механизми. Клиничките манифестации се различни, зависат од локализацијата на тромбот, а се должат на васкуларната опструкција и емболизација (Костовска-2003)⁹⁸.



Слика 6.

Фактори кои влијаат на етиологија на тромбозата - Jakšić & Labar, 1989

Интраваскуларната тромбоза, процесот на создавање на тромб како резултат на агрегацијата на тромбоцитите и коагулацијата на крвта на местото на повредениот крвен сад, се појавува под влијание на факторите кои ја активираат хемостазата. Реакцијата на активираната хемостаза е неадекватна. Неадекватноста се должи на веќе присутните сложени функционални или структурни нарушувања на сидот на крвниот сад и воспоставениот дизбалан меѓу интраваскуларните и васкуларните компоненти на системот на хемостаза.

Присутното покачено локално или општо ниво на тромбогениот потенцијал на крвта, нарушувањата на хомеостациската хемостаза (за која Miller-1986 потенцира дека во нормални услови е во постојана динамична рамнотежа) не се манифестираат со покачување, како кај здрав организам, туку со намалување на фибринолитичкиот потенцијал и на антитромбогените активности на сидот на крвните садови. Во основа, за појавата на артериската тромбоза пресудно е однесувањето на тромбоцитите, додека за појавата на венската тромбоза се пресудни реакциите сврзани со хуморалниот сектор на хемостазата⁹⁸. Антитромботичната терапија се користи за превенција и третман на венска тромбоза и емболија, како што е тромбоза на длабоките вени и белодробна емболија.

Исто така се препишува за превенција на системски емболизам при следниве заболувања: аритмии, заболувања на срцевите валвули, вештачки срцеви валвули, кардиомиопатии и протромботични состојби (*Bauersachs & Breddin*¹⁸, *Hirsh & Fuster*⁸⁷, *Suttie*¹⁵⁷).

Антитромботичната терапија, исто така се користи за превенција на артериски тромбоемболии при состојби како што се: инфаркт на миокардот, коронарен артериски „*by pass*”, периферна артериска и цереброваскуларна болест (*Wahl & Howell*¹⁷⁴).

Стратегијата на антитромботичната терапија има секогаш за цел да го искористи во целост антитромботичниот бенефит на лекот со минимизирање на ризикот од евентуално последователно, несакано крвавење. Генерално, принципот на дејство на антитромботичните лекови бил да го прекинат тромботичниот процес преку модулирање на специфични молекуларни интерреакции.

Антитромботичната стратегија за превенција и терапија на артериската тромбоза вклучува:

- прекин на тромбоцитната реактивност,
- директна инактивација на тромбин и
- инхибиција на продукцијата на тромбин.

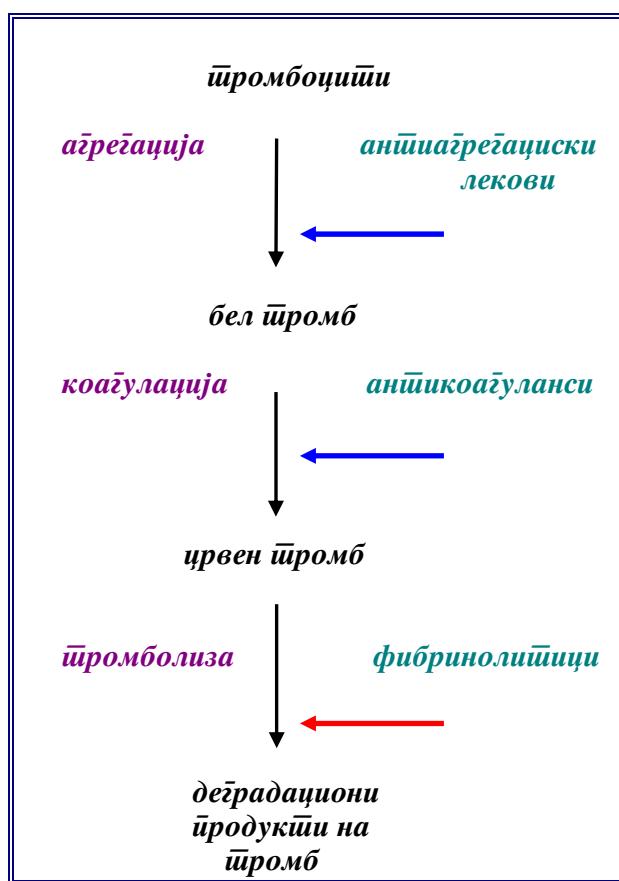
Додека при венската тромбоза, антитромботичната стратегија има за цел:

- инхибирање на формирањето на фибрин и
- предизвикување на деструкцијата на фибрин.

Во основа, антитромботичните лекови се поделени според местото на процесот на тромбогенезата (слика 7) и може да се класифицира во три посебни групи:

- **антиагрегациска тромбоцитна супресорна терапија**, лекови кои ја инхибираат агрегацијата на тромбоцитите и на тој начин го спречуваат создавањето на тромбот,
- **антикоагулантни лекови** кои го спречуваат (инхибираат) процесот на коагулација на кrvта, и
- **фибринолитици**, лекови кои предизвикуваат растворање (лиза) на тромбот.

Антиагрегациска тромбоцитна супресорна терапија - поновите сознанија за патогенетската улога на тромбоцитите во тромбоемболичните заболувања и атеросклерозата, укажаа на можноста од употреба на лекови кои ќе ја инхибираат тромбоцитната активност (*Amrein*⁷, *Ansell*¹⁰, *Ardekian*¹¹, *Little*¹¹¹).



Фибринолитичка /тромболитичка/ терапија

Првобитно фибринолитиците биле применувани само за тромбози на длабоките вени и сериозни пулмонални емболии, а подоцна и за акутни периферни артериски тромбози и емболии, и акутни коронарни тромбози. Сите фибринолитички лекови дејствуваат како плазминогенски активатори (Moser & Stein)¹²⁵.

Слика 7.

Шематски приказ на дејство на антитромботичните лекови - според Moser & Stein¹²⁵ - 1973 (сините стрелки означуваат инхибиција, а црвената активација)

Антикоагулантни лекови

Оваа група ја сочинуваат лекови кои ја инхибираат коагулацијата на крвта. Целта на терапијата е да се постигне таков степен на хипокоагулација, којшто ќе има антитромботичен ефект без зголемен ризик од крвавење.

Постој два вида антикоагулантни лекови:

- со директно дејство врз коагулацијата (хепарини, хирудин и аналоги) и
- со индиректно дејство (орални антикоагулантни лекови - кумарини)¹⁵⁷.

Хепарин и ниско-молекуларен хепарин

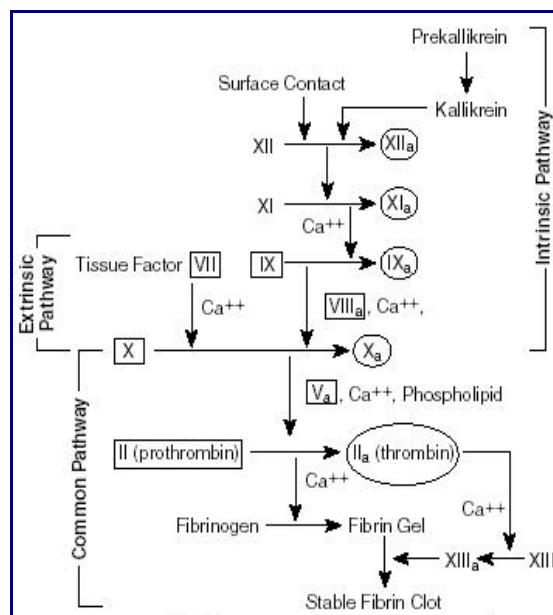
Хепаринот и неговите деривати, ниско-молекуларниот хепарин (*Low molecular weight heparin – LMWH*) се антикоагуланси од избор, кога е потребен брз антикоагулантен ефект (Hirsh и спор. – 2001)⁸⁴.

Хепаринот сам за себе, има мало антикоагулантно дејство, но тој дејствува како катализитички кофактор на ATIII. Така, хепаринот всушност е силен антикоагуланс кој делува на неколку места на коагулациската секвенца (слика 8). Тој го потенцира инхибиторниот ефект на ATIII (Jeske⁹³).

Врзувајќи се со ATIII, предизвикува промени на неговиот молекул и го конвертира во брз инхибитор на коагулацијата и фаворизира формирање на

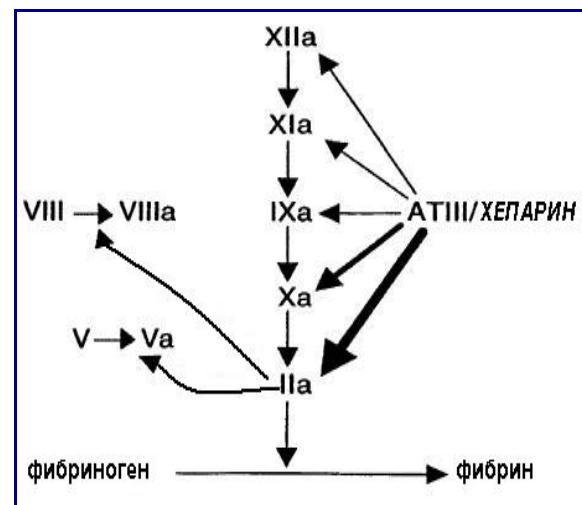
молекуларни комплекси меѓу ATIII и активираните фактори на коагулација: IX, X, XI, XII, и тромбинот (Barrowcliffe & Thomas¹⁶).

Всушност тромбинот и фактор Xa се најсензитивни на ефектот на хепарин/ATIII комплексот, коешто е илустрирано на слика 9 преку интензитетот на црната боја на стрелките - Hirsh и спор. 2001⁸⁴.



Слика 8.

Симплифицирана коагулацијска каскада - Wittkowsky (компонентите со овали се под влијание на хепарин, а со квадрати на ОАК)



Слика 9.

Инактивирање на факторите на коагулација со хепарин / ATIII комплексот според Hirsh - спор. 2001⁸⁴

Антикоагулантната активност и фармакологијата на стандардниот хепарин драматично е променет со малата молекуларна модификација со која е creadoен ниско-молекуларниот хепарин (Heit – 1998)⁷⁹.

По две декади интензивно испитување и примена во делови на Европа и Северна Америка, Weitz -1997¹⁸⁰ ги потврдува предностите на ниско-молекуларниот хепарин (иако поскап 10 - 20 пати) во однос на нефракционираниот хепарин (*unfractionated heparin – UFH*) кај ортопедски пациенти и кај пациенти со орални антикоагуланси, кај кои е индицирана хируршка интервенција.

Aguilar & Goldhaber (1999)¹ ги соопштуваат ставовите на Американската служба за храна и лекови (Food and Drug Administration – FDA) од 1998 година за клиничката употреба на ниско-молекуларните хепарини компарирани со нефракционираниот хепарин. Позитивните резултати се потврдени при случаи со акутни тромбози на длабоки вени - TDV, акутна пулмонална емболија, перкутани коронарни интервенции, кај гравидни жени кои имаат тромботични нарушувања (бидејќи LMWH

не ја минува плацентата), како и кај пациенти со имплантирани механички вештачки валвули, кај кои се индицирани хируршки и дентални процедури и интервенции.

Со цел да се пронајде решение и баланс меѓу ризикот од крвавење при определени стоматолошки процедури и постојниот ризик од развиток на тромбоемболија поради постоење на кардиоваскуларно заболување, еден дел од авторите (*Crean и сор.*⁴⁷, *Johnson Leong & Rada*⁹⁴, *Mehra*¹²³, *Todd & Roman*¹⁶⁴) предлагаат употреба на нискомолекуларен хепарин неколку часа пред оралнохируршката интервенција со прекин на ОАТ. Овие автори сметаат дека употребата на нискомолекуларниот хепарин може да послужи како ефикасна алтернатива кај пациентите со висок ризик од тромбоемболизам. Иако употребата на овој хепарин во оралната хирургија е релативно нова, истата претставува корисна опција за пациентите кои треба да ја прекинат или намалат антикоагулантната терапија пред интервенцијата.

Crean и сор. (2000)⁴⁷ пријавуваат редок случај на дефицит на протеин С кај пациент со асимптоматска тромбофилија и потреба од забна екстракција. Пациентот е третиран со нискомолекуларен хепарин пред интервенцијата.

Врз основа на анализите на спроведената студија *Mehra* и сор. (2000)¹²³ на оралните и максилофацијалните хирурзи им предлагаат употреба на водич и стандарден номограм, коишто ќе помогнат во следново: намалување на нивото на антикоагулираност преопертивно, односно правилно менаџирање на периоперативната хепаринска терапија кај хронични антикоагулирани високоризични пациенти со цел да се избегнат компликациите од хепаринската терапија (крвавење, тромбоцитопенија, хипокалемија и остеопороза).

Todd & Roman (2001)¹⁶⁴ ја презентираат оралнохируршка подготовка и постапката кај 72 годишен пациент со имплантирани аортни и митрални вештачки валвули. Пациентот примал кумадин и вредноста на INR била меѓу 2.5 и 3.5. По препорака од кардиолог извршен е прекин на оралниот антикоагуланс и ординариран е LMWH на денот на интервенцијата (два пати дневно) и 12 часа по интервенцијата. Под антибиотска профилакса, извршена е оперативна екстракција на 47 и 48 импактиран заб. Применети се локални средства за хемостаза и сутури.

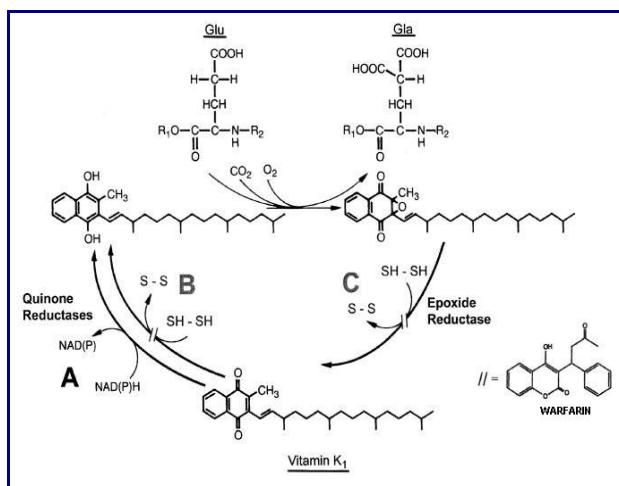
Johnson Leong & Rada (2002)⁹⁴ презентира случај, исто така кај 72-годишен пациент со TDV, хипертензија и дијабет. Кај него било индицирано да се извршат 19 екстракции и алвеолопластика. Четири дена пред интервенцијата бил прекинат оралниот антикоагуланс и ординариран е епохарарин (LMWH) 30mg субкутано, секои 12 часа. На денот на интервенцијата INR бил 1.1 и извршени се екстракциите и алвеолопластката. Продолжено е со нискомолекуларниот хепарин во следните три дена.

Bloomer (2004)³¹ пријавува случај на продолжено крвавење кај 37 годишна пациентка по екстракција на два премолари. *Епохарарин* (LMWH) е ординариран пет дена пред екстракциите, по прекин на оралнат антикоагулантна терапија.

Постекстракциското продолжено крвавење е контролирано со механичка хемостаза, сутури и желаспон. Причината за пролонгираното крвавење не е утврдена (INR=1.5; PT=15 sek). Сепак авторот потенцира дека производителот не го препорачува енохаргин (LMWH) кај пациентите со механички срцеви валвули.

Орални антикоагулантни лекови - кумарини

Оралните антикоагуланси (OAK) се група лекови кои имаат индиректно дејство на коагулацијата, претставуваат инхибитори на биосинтезата на протромбинот. Постојат две групи: деривати на кумарини и деривати на индадиони. Поради многуте несакани дејства на индадионите, денес во употреба се само кумарините (Suttie¹⁵⁷). Кумарините се наречени витамин K антагонисти.



Слика 10.

Циклус на витамин K и оралните антикоагуланси (Bovill и спр.³⁴)

Витамин K е кофактор на пост-транслационата карбоксилизација на глутамат резидуи во Y - карбоксиглутамат (Gla) на N - терминалниот регион на витамин K зависните протеини³⁴ (слика 10).

Факторите на коагулација без Y - карбоксилната група антигено се идентични на нормалните фактори на коагулација, но немаат функционална активност, бидејќи заради недостатокот од Y - карбоксилната група не се во можност да го сврзат Ca⁺⁺ (Bovill³⁴, Hirsh & Fuster⁸⁷, Palareti & Legnani¹³³, Pelissier & Alantar¹³⁵).

Од особена важност е да се потенцира дека ОАК не делуваат веднаш по земањето. По неколку дена од терапијата се постигнува смалување на концентрацијата на биолошки активните фактори на коагулација (Gogna & Arun⁷³).

Брзината и степенот на смалување, како и на зголемената активност по прекинот на земањето на ОАК зависи од полу-животот на факторите на коагулација во циркулација⁷⁴ (табела 2).

Ова име произлегува од нивниот механизам на дејство кој се состои во интерференција со дејството на витамин K во црнодробната синтеза на факторите на коагулација: II, VII, IX, и X, потоа и на антикоагулантните протеини, протеин Ц, протеин С и протеин З. Резултат на ова е намалување на биолошката функција на овие фактори на коагулација.

Опасноста од високи почетни дози на ОАК е крвавење, бидејќи концентрацијата на факторот VII и IX многу побрзо се смалува од концентрацијата на останатите фактори на коагулација (ф.II и X). Затоа, *Fihn*⁶⁵ и *Wahl & Howell*¹⁷⁴ препорачуваат мали дози на ОАК за постигнување на постепена хипокоагулабилност.

*Fihn и сор.*⁶⁶ прават лонгитудинална судија со намера да ги дефинираат ризичните фактори за компликации од хроничната антикоагулираност, односно инциденцата на епизоди на крвавење и тромбоемболии во тек на терапијата со ОАК.

фактор	полу - живот
фактор VIII	8 -12 часа
фактор IX	48 часа
фактор XI	72 часа
фактор VII	2 - 6 часа
фактор X	24 - 48 часа
фактор II	60 часа
фактор V	12 - 36 часа
фибриноген	4 дена
фактор XIII	> 72 часа
профени Ц	9 часа
профени С	60 часа

Табела 2.

Полу - живот на коагулациите фактори и протеините Ц и С
(*Beirne*¹⁹, *Gómez-Moreno и сор.*⁷⁴)

Од друга страна, покрај ваквите компликации, останатите несакани дејства на ОАК како: тромбоцитопенија, алопеција, остеопороза, некроза на кожата при TDV и друго, се многу чести пропратни појави.

Всушност, хепарините и кумарините се во клиничка употреба повеќе од 50 години. Нискомолекуларниот хепарин (вклучувајќи ги хепариноидите) се пронајдени повеќе од 25 години, а во клиничка употреба се околу една декада (*Hirsh*^{83, 88}). Нивните негативни пропратни појави претставуваат постојан мотив за клинички истражувања и изнаоѓање на нови антикоагулантни лекови. Испитувањата се насочени за производство на синтетски инхибитори на тромбинот (ф.II a) кои ќе го инактивираат и слободниот тромбин и тромбинот наменет за фибрин. Исто така се извршуваат испитувања за производство на синтетски лекови, кои практички ќе

ЛЕКОВИ КОИ ВЛИЈААТ НА ДЕЈСТВОТО НА ОРАЛНИТЕ АНТИКОАГУЛАНСИ:		
ги потенцираат	ги инхибираат	
Androgens	Allpurinol	Antithyroid drugs
Aspirin (high dose)	Cimetidine	Barbiturates
Clofibrate	Chloramphenicol	Carbamazepine
Disulfiram	Dipyridamole	Cholestyramine
Erythromycin	Fluconazole	Gluthimide
Fluoxetine hcl.	Glucagon	Griseofulvin
Indomethacin	Liquid paraffin	Oral contraceptive
Metronidazole	Phenylbutazone	Rifampicin
Phenytoin	Probenecid	Sucralfate
Phenformin	Quinidine	
Sulfinpyrazone	Tamoxifen	
Tolbutamide	Thyroid hormone	
Trimethoprim - sulfamethoxazole		

Табела 3.

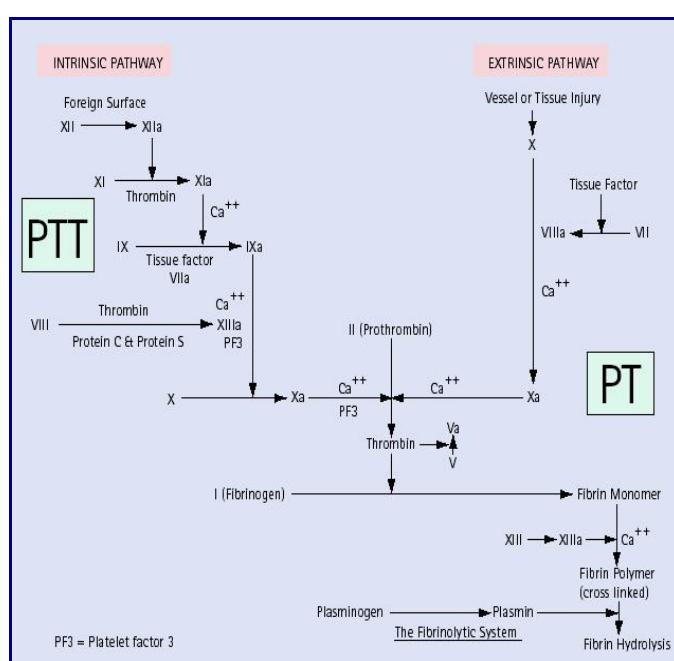
Лекови кои ги потенцираат и ги инхибираат оралните антикоагулантни лекови (*Gogna*⁷³)

бидат директни инхибитори на ф. Xa (*Bauersachs & Breddin*¹⁸, *Herion*⁸⁰, *Weiner*¹⁷⁸, *Weitz & Hirsh*¹⁷⁹).

Со овие нови антикоагуланси пожелно е да се постигне ефект кој нема да бара често следење на хипокоагулираноста и прилагодување на дозата, како и да се изнајде метаболички пат кој ќе ги редуцира или елиминира влијанието на храната, и проблемот на интерреакција на ОАК со други лекови /прикажано на табела 3/ (*Ansell*⁹, *Hirsh*⁸⁵, *Koch-Weser & Sellers*¹⁰², *Koh & Hunt*¹⁰³).

Протромбинско време и Интернационален нормализирачки однос (стапка)

Во 1986 год. под спонзорство на Американскиот колегиум на градни лекари (*American College of Chest Physicians – AACP*) и Националниот институт за срцеви, градни и крвни заболувања (*National Heart, Lung and Blood Institute - HLBI*) бил формулиран нов водач кој ја засегал ОАТ (*Hirsh -1992*⁸⁸). Потоа следат уште две ревизии, при што во 1989 год. предложени се уште пониски дози при оралната антикоагулантна терапија⁴⁹. Така во последните дваесетина години приодот и третманот на пациентите со антикоагулантна терапија претрпнува многупати корекции и големи промени. Следењето на хипокоагулабилноста преку протромбиското време, описано од Quack во 1935 година, бил најраширен метод за контролата на лекувањето со ОАК во тоа време.



Слика 11.

Коагулацијска каскада,протромбинско време-PT и парцијално тромбопластинско време - PTT (*Lockhart и сор.*¹¹²)

Од раните четириести години овој метод за мерење на протромбинското време - *PT - prothrombin time*- според (*Quick*) го имал приматот во мониторингот на нивото на дозите на ОАТ (*Blinder*²⁶, *Caldarola*³⁹). Преку него се следат факторите на надворешниот пат (I, II, V, VII, X) од кои три припаѓаат на витамин K зависните фактори (II, VII, X), а со парцијалното тромбопластинско време /PTT/ се следат факторите на внатрешниот пат /слика 11/.

Трансфузиолозите препорачувале нивото на антикоагулација да биде 1.5 до 3 пати од контролната вредност за да се превенира тромбозата (*Caldarola - 1994*)³⁹.

Недостаток на стандардизирање на тромбопластилот било причина да се воведат разни модификации на тој тест.

Лабораториите во тоа време сами ги приготвувале тромбопластините од пациентите кои се употребувале за определување на РТ на примероците крв.

Во 60-тите години во комерцијални цели почнал да се приготвува *Manchester Comparative Reagent* (MCR), многу сензитивен хуман тромбопластин, кој бил употребуван широк лабораториите во Англија (*Lockhart и спр.*¹¹²).

Табела 4. Споредба на РТ при употреба на различни тромбопластини²¹

Еквивалент INR	Протромбински Однос при употреба на Тромбојласин од мозочно ѕкоко на зајак ISI вредносќ = 2.3	Протромбински Однос при употреба на Тромбојласин од мозочно ѕкоко на човек ISI вредносќ = 1.3
1.0	1.0 x конјирола	1.0 x конјирола
2.0	1.4 x конјирола	1.7 x конјирола
3.0	1.6 x конјирола	2.3 x конјирола
4.0	1.8 x конјирола	2.9 x конјирола
5.0	2.0 x конјирола	3.4 x конјирола

Како реагенс на избор во Северна Америка бил употребуван *Simplastin* (*Oragon Tehnika, Durham, NC*) за нијанса по slab тромбопластин од зајачко потекло (табела 4). Во седумдесетите години била нотирана разлика од големи размери во протромбинските времиња. Како резултат на тоа, пациентите кои биле мониторирани со хуман тромбопластин во Европа биле антикоагулирани со помал степен, отколку пациентите во Северна Америка (*Troulis & Head & Leclerc*¹⁶⁵).

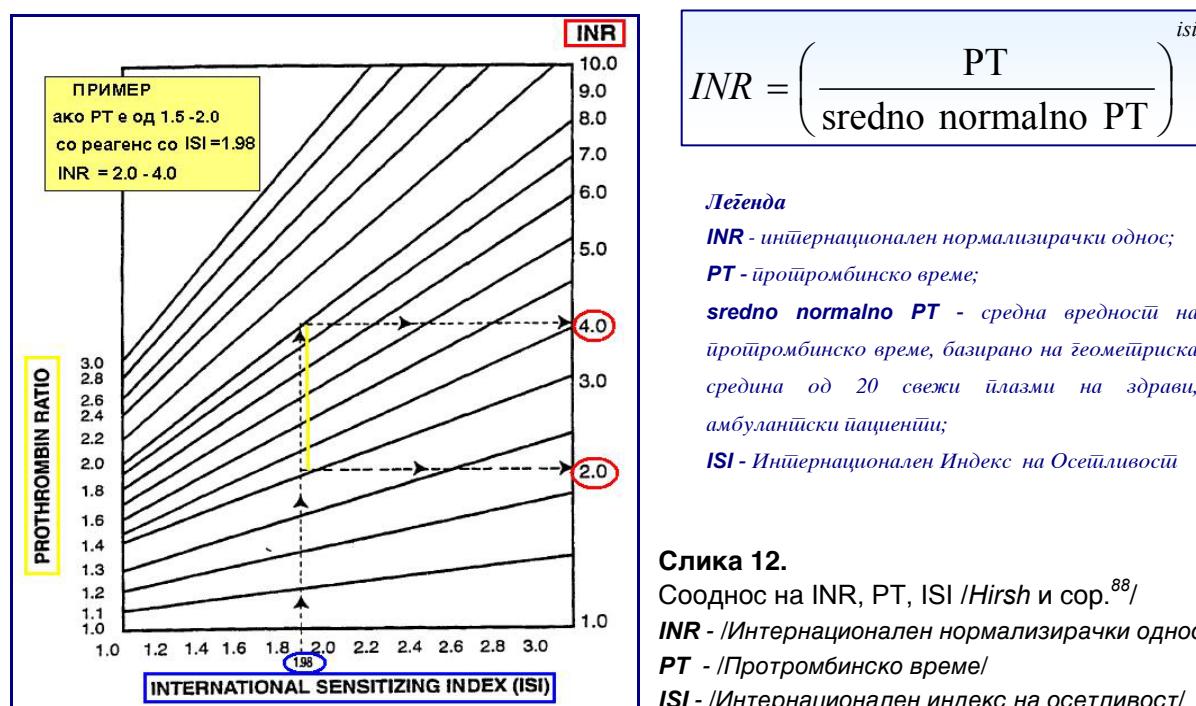
Подоцна било утврдено дека пациенти со пониски нивоа на ОАТ имале помал ризик за тромбоемболија, а воедно имале минимални проблеми со атипични крвавења (*Chiarini*⁴⁶). До доцните седумдесети години појавени се на пазарот многу комерцијални тромбопластини, со различен степен на сензитивност.

Во 1978 год. Светската здравствена организација - СЗО (*World Health Organization - WHO*) препорачала стандардизирање на РТ (*Benoliel*²²). За толкување на РТ оттогаш се користи **INR** - *International Normalized Ratio* (интернационален нормализирачки однос)³⁹. Овој тест се развива со цел за нормализирање на РТ, а истиот е базиран на сензитивноста на различни тромбопластини. На пример: ако РТ е од 1.5 - 2.0 со реагенс чиј ISI е 1.98 тогаш INR ќе биде од 2.0 - 4.0 /слика 12/.

Со воведувањето на INR во 1983 година од страна на СЗО, се постигнува согласност меѓу хематологите и кардиологите во исказувањето и прецизноста на

протромбинското време, кое е значајно за определување и одржување на антикоагулантната терапија (*Hirsh*⁸², *Hirsh & Poller*⁸⁶).

Во 1985 година Интернационалниот комитет за стандардизација во хематологијата (*ICSH*) и Интернационалниот комитет за тромбоза и хемостаза (*ICTH*) се согласиле со препораките на СЗО, коишто биле поткрепени со резултатите од интернационални студии и проекти. Врз таа основа овие два меѓународни комитети го публицираат водачот со препораки за презентирање на PT при контролирање на оралната антикоагулантна терапија (*Blinder*²⁶, *Mehra*¹²³).



Hirsh & Poller (1994)^{86, 87} објавуваат водач за INR, односно препораки како да се толкува и како да се корегираат евентуалните проблеми доколку се јават. Препораките се групирани во “шест проблеми” и исто толку решенија. Заклучуваат дека INR е математички модел и истиот е прецизен доколку се користи сензитивен тромбопластин, но може да ја изгуби прецизноста ако се користат помалку сензитивни тромбопластини (*Mannucci*¹¹⁷, *Schardt - Sacco & Hill*¹⁴⁷, *Steinberg & Moores*¹⁵⁵, *Wahl & Howell*¹⁷⁴).

Во секојдневната клиничка и лабораториска процедура при денталниот третман на пациенти со ОАТ, *Plaza-Costa* и соп.¹³⁷ ги презентираат позитивните искуства од примената на коагулометарот *Coaguchek (r) portabl*. Овој коагулометар овозможува брзо детерминирање на INR и практична примена во секојдневната оралнохируршка дисциплина.

ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ И ОРАЛНОХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

За оралнохируршката специјалност пациентите со тромботични заболувања претставуваат специфична група од повеќе аспекти:

◊ најпрво, кога постои потреба за изведување на некаква оралнохирушка интервенција пациентите се вообично повозрасни, иако во последните десетина години и кај релативно помладата популација се развиваат кардиоваскуларни или тромботични заболувања,

◊ индицираните интервенции претставуваат сериозен проблем за хирургот доколку постојат поголеми поместувања во хемостатскиот систем,

◊ во тек на изведување на интервенцијата и по нејзиното завршување, кај пациентите со орална антикоагулантна терапија постои зголемен ризик од можно продолжено крвавење по екстракција и по операција (*Assael*¹², *Declerck & Vinckier*⁴⁹, *Franchi* и сор.⁶⁸, *Rogerson*¹⁴², *Umino*¹⁶⁷).

*Padron*¹³² дава свое мислење за студијата на *Meurman* и сор. од 2003 година, ценејќи ја за многу интересна. Авторите го споредуваат денталниот статус на испитаници со вградени вештачки срцеви валвули кои примаат ОАК и испитаници исто така со ОАК, но, со абсолютна аритмија или тромбоза /нехируршки/. Резултатите се слични и кај двете групи, но во споредба со контролната група /здрави испитаници/, испитаниците од двете групи имаат многу полош дентален статус: мал број присутни заби, многу мал број пломбирани заби, присуство на плак и гингиворагија, пародонтити, како и мобилни протетски помагала.

Кога е веќе донесена индикација за оралнохирушка интервенција, меѓу оралните и максилофацијалните хирурзи, како и меѓу трансфузиолозите постојат поделени ставови околу следново:

- дали и кога кај пациентите со ОАК е потребно лекот да се прекине или редуцира, или
- да се продолжи без промена на нивото на антикоагулираност.

Во извornата литература^{21, 27, 35, 40, 46, 57, 153, 172} од неколку медицински бази на податоци, постојат многу дилеми и контроверзни ставови во врска со ова прашање. Од таму, мислењата, заклучоците и препораките се различни, спротивставени и поделени. Приодот, постапките и менаџирањето на овие пациенти се промениле со воведувањето на современи методи за клиничко испитување и лабораториски мониторинг.

*Pelissier & Alantar*¹³⁵ даваат осврт врз анти К витамините од аспект на структурата, фармакокинетиката, улогата, дејството, индикациите, принципите на третман и компликациите. Потенцираат дека улогата на стоматологот има особено место, бидејќи во последните триесетина години тие се соочуваат со се поголем број

на пациенти со кардиоваскуларни и тромботични заболувања. Исто така, од особена важност е и прилагодувањето на оралнохируршкиот третман кон овие пациенти.

*Ugrinov*¹⁶⁶ во 1982 година презентира два случаи третирани со синкум и синтром заради вештачки аортни валвули и лупус ертематодес. Целокупната стоматолошка санација извршена е со преоперативна припрема, модификација на оралниот антикоагуланс и употреба на средства за локална хемостаза, како и антибиотска заштита.

*Beirne и Koehler*²¹, *Blinder и соп.*²⁷, *Borea и соп.*³³ ја потенцираат промената во постапката со пациентите кои примаат орална антикоагулантна терапија пред оралнохируршките интервенции. Оваа промена се должи на воведувањето на INR кое овозможува исказување на протромбинското време кај антикоагулираните пациенти независно од видот на тромбопластиот што се користел во лабораториите.

*Beirne и Koehler*²¹ препорачуваат вредноста на INR да не е поголема од 3.5 пред оралнохируршката интервенција, без да се прекине ОАТ. Со примена на мерки за локална хемостаза безбедно може да се екстрахираат заби и кај високо ризични пациенти, без развиток на продолжено крвавење, при што терапевтската доза на ОАТ не би се прекинала, туку би се модифицирала.

Приодот кон пациентите кои примаат орални антикоагулантни лекови, а во релација со потребата од изведување оралнохируршки интервенции, бил контраверзен: се отфрлаат препораките за целосно прекинување на антикоагулантните лекови пред операцијата, а се подржува непроменетото терапевтско ниво на ОАК. Разгледувајќи ги можните патогенетски импликации на оралната фибринолиза на крвавењето, *Sindet-Pedersen*¹⁴⁹ (1991) смета дека приодот и третманот на пациентите со ОАК треба да биде изменет. Оваа е иницирано по објавувањето на еден извештај од страна на *Behrmann & Wright* (1961), како и по пријавувањето на продолжено крвавење кај два случаи по екстракција од *Ziffer* и соп. (1957)¹⁴⁹, кое настанало заради одржување на антикоагулантната терапија.

Во следните неколку години биле објавени повеќе студии, во кои пациентите биле одржувани на терапевтско ниво на антикоагулацијата за време на оралнохируршкиот третман (*Baudo*¹⁷, *Beirne & Koehler*²¹, *Blinder и соп.*²⁸, *Bucci и соп.*³⁷, *Cesareo и соп.*⁴⁵, *Franchini и соп.*⁶⁸, *Grigani & Rysky*⁷⁷, *Lasaridis & Merten*¹⁰⁶, *Leuthold & Borman*¹⁰⁷, *Lebllich*¹¹⁰, *Pac & Csiky*¹³⁰, *Rodriguez*¹⁴¹, *Rogerson*¹⁴², *Roggia*¹⁴³).

Во овие студии не настапиле поголеми проблеми со крвавењето во периодот и постоперативниот период. За разлика од овие сознанија, *Chiarini*⁴⁶ и *Declerck*⁴⁹ објавиле поедини случаи со појава на крвавење по оралната операција, кое оди во прилог на тоа дека продолженото крвавење е како последица на антикоагулацијата која била одржувана пред оралнохируршката интервенција.

Во извештајот на *Sindet - Pedersen & Vaeth*¹⁵¹ (1996) се коментира и дискутира поставеноста на рандомизираната студија на *Souto и сор.*¹⁵³ (1996). Изнесени се недостатоци на студијата преку испитуваните групи: студијата опфаќа мали групи, дијагнозите на основното заболување не се прикажани прецизно, потоа ординарирано е системски анифибринолитичка терапија, коешто не е пракса во тој дел од Европа (со системско инхибиирање на фибринолизата се зголемува ризикот од тромбоемболиска епизода), потоа цитираната литература е недоволна, итн.

Исто така, *Davies & Sindet-Pedersen*⁴⁸ (1998) упатуваат конструктивни коментари за објавениот труд на *Devani*⁵¹ со препораки оралните антикоагуланси да бидат прекинати пред оралнохируршките интервенции и да се употреби на транексемичната киселина како средство за промивање на устата.

Загубата на крв за време и по оралната операција меѓу антикоагулантно третираните пациенти со протромбинско време 14 - 28%, била истражувана од *Greenberg*, а презентирана во студијата на *Sindet - Pedersen и сор.*¹⁴⁹. Тој забележал поголема загуба на крв споредена со онаа кај здравата контролна група, односно загубата на крв била релативно слична кај двете групи, доколку двајца пациенти од испитуваната група со пролонгирано парцијално тромбопластинско време би се исклучиле. Во секој случај, точното утврдување на количината на крвавењето во тек на оралнохируршките интервенции е особено тешко, заради присуството на плунката во оралната средина, односно саливацијата. Оваа специфичност ги прави ваквите испитувања многу значајни, но во исто време и релативни заради неможност за добивање прецизни резултати и децидни заклучоци.

Истите автори¹⁵⁰ врз основа на клиничкото искуство, презентираат приказ на два случаи со профузно, длабоко и пролонгирано крвавење кое се појавило по извршени едноставни оралнохируршки интервенции. Авторите го подржуваат ставот дека оралните антикоагуланси треба да бидат прекинати пред изведувањето на оралнохируршката интервенција. Тие сугерираат дека третманот кај пациентите треба да содржи темелна процена со превенција на можното продолжено крвавење (доколку постои непроменето ниво на антикоагулантната терапија во тек на самата интервенцијата), како и максимална превенција на можното развивање на тромбоемболија (доколку антикоагулансот се исклучи).

*Bandrowsky и сор.*¹⁴ пријавуваат случај на постоперативно крвавење и тоа по четири дена од извршената оралнохируршка интервенција. Авторите сметаат дека и покрај протоколарната употреба на локалните антифибринолитички средства, /транексемична киселина во облик на раствор за плакнење на устата/, по извршената мултипна екстракција сепак се развило постоперативно крвавење. Во понатамошниот третман прекинат е кумадинот, дадено е 1 U свежо смрзнатата плазма (FFP) и 2 U црвени крвни клетки. Следниот ден повторно е дадено 2 U еритроцити, така што настанало делумно подобрување - хематокритот бил 29 gm/dl, PT = 12.6; INR = 1.18. Крајните резултати биле: PT = 17.7; INR = 25.8.

Всушност, се работело за пациент со вештачки срцеви валвули и постоење на висок ризик за тромбоемболија и за развој на инфективен ендокардитис. Заради превенцијата од бактериски ендокардит било оправдано ординирањето на антибиотска заштита пред оралнохируршките интервенции. Авторите сметаат дека постоперативното крвавење се должи на стекнатиот дефицит на витамин К - зависните коагулацијски фактори индуциран од применетиот антибиотик - *amoxicillin*.

Wood и *Deeble* во извештајот на *Bhatt* и *Moss*²⁴ презентираат четири случаи на продолжено крвавење од варфарин, како антикоагулантен лек, дури и едно фатално крвавење кај пациенти со зголемени вредности на INR. Ова исто така настанало како резултат на употреба на антибиотска терапија.

Од истиот аспект, *Sulejmanagic*¹⁵⁶ врши испитување на вредностите на INR пред интервенција и пред да се ординира антибиотска терапија и ги споредува со вредноста на INR од следниот ден (по вклучена антибиотската терапија). Утврдува дека не постои статистичка значајна разлика меѓу вредностите на INR пред интервенциите и по нив, со што се исклучува антибиотската терапија како причина за продолжено крвавење по интервенциите.

Дијагностичкиот процес и клиничкиот третман на тромботичните заболувања во последниве години е значително подобрен, со валоризација на клиничкиот модел кој точно ги категоризира пациентите со: низок, среден и висок ризик од тромбоза (*Георгиевска-Исмаил*⁷², *Hirsh*^{82, 87}). Пациентите со вештачки срцеви валвули спаѓаат во групата на пациенти со висок ризик за развиток на тромбоемболија, но исто така и за развиток на бактериски ендокардитис по оралнохируршките интервенции (*Cesareo*⁴⁵, *Георгиевска - Исмаил*⁷², *Lund*¹¹³, *Muthukrishnan*¹²⁶, *Muzyka*¹²⁷, *Sirois & Fatahzadeh*¹⁵², *Tartaro*¹⁵⁸, *Watzke & Watzke*¹⁷⁵, *Webster & Wilde*¹⁷⁶).

Британското здружение за антимикробна и хемотерапија^{24, 126} препорачува употреба на антибиотска терапија пред секој вид хируршка процедура. Препишувањето на антибиотици кај пациентите со орална антикоагулантна терапија треба да е внимателна и контролирана, бидејќи истата може да ја индуцира можната појава на пролонгирано крвавење.

Anavi (1981)⁸ смета дека високоризичните пациенти /со вештачки срцеви валвули/, треба да се хоспитализираат пред намера за оралнохируршка интервенција, антикоагулансот не треба да се прекине, а РТ треба да изнесува околу 20-30%.

Како пост оралнохируршки компликации, *Levesque & Peron*¹⁰⁸ сметаат дека тромбоемболиските компликации се повеќеатни и посериозни, отколку крвавењето по интервенција. Препорачуваат хоспитализација, прекин на ОАК четири дена пред интервенција и администрације ниско-молекуларен хепарин.

Во презентираните студии на *Sindet - Pedersen* и соп.^{149, 150} и *Marjanovic*¹¹⁸ се потенцира зголемениот ризик од крвавење, иако истовремено во нив не се демонстрираат разликите меѓу антикоагулантно третираните пациенти и оние од

контролната група. Сепак е важно да се потенцира дека зголемената инциденца од крвавења е во врска со зголемениот ефект од антикоагулантната терапија, и дека постои определен ризик од крвавење којшто е во функционална зависност од нивото на ординариранот антикоагулантен препарат.

*Bridbord*³⁵ соопштува еден поинаков аспект за антикоагулираните пациенти. Имено, авторот смета дека најтешките случаи со постоперативно крвавења (кај еден дури имало потреба од трансфузија на крв) најчесто настапуваат како резултат на целокупната кондиција на пациентот (основната дијагноза), а помалку зависат од видот на антикоагулансот или пак, од видот на извршената оралнохируршка интервенција. Затоа, вели тој, за секој пациент треба да се има индивидуален приод, создавајќи при тоа јасна и широка слика за неговата комплетна општа здравствена состојба.

Во истражувањето на *Костовска и сор.*⁹⁹ особено внимание е насочено кон податоците на тромбо-тестот според *Owren* со кој се проследени 20 испитаници. Просечната вредност на тромбо-тестот бил $28\pm9\%$. Со редуцирањето и прекинувањето на оралните антикоагулантни лекови во терапевтски граници, а во интердисциплинарна соработка на специјалистите трансфузиолози и оралните и максилофацијалните хирурзи, се овозможило безбедно екстрахирање на забите со избегнување на ризикот од тромбоемболија, како и минимизирање на можностите од продолжено постекстракциско крвавење кај испитаниците.

Во испитувањата на *Aldous & Olson*⁴ се потенцира дека неопходно е определување на вредноста на INR пред каква било хируршка процедура. Сите видови прашања во врска со подготовката на овој вид интервенции треба да се под контрола на лекарот кој ја препишува антикоагулантната терапија. Овие укажувања се со намера да се нагласи значењето на контролата на крвавењето, што претставува многу помал проблем во однос на третманот на тромбозата или венската оклузија, доколку се случи заради намалена или прекината антикоагулантна терапија пред оралнохируршките интервенции.

Димова и сор.^{54, 55} укажува на неопходноста од секојдневна примена на INR со што и во нашите простори се врши стандардизација во толкувањето на протромбинското време. Во студијата се потврдува дека мултидисциплинарниот приод е неопходен при постоење на индикации за оралнохируршка тераписка процедура кај пациентите со орални антикоагулантни лекови.

Benoliel и сор.²² сметаат дека во секојдневната стоматолошка практика вклучувајќи ги и едноставните, типични екстракции, не е потребно менување на протромбинското време, односно доколку INR е 2.5, потребно е уште примена на атраматски принципи во работа. Во студијата се презентираат првични насоки за прецизирање и дефинирање на протокол за овие пациенти.

Во досега цитираните студии, најчесто презентирани се клиничките искуства и не е направена споредба на резултатите меѓу авторите.

Всушност, компарацијата на резултатите не била можно доследно да се направи од следниве неколку аспекти:

- најголем број од студиите се спроведени кај групи на пациенти во коишто сите испитаници не биле во исти терапевтски граници и интервали на антикоагулација,
- друг аспект кој ги отежнува компарациите е варијацијата на применетите лабораториски методи со кои се утврдувал ефектот од антикоагулантната терапија,
- интерпретацијата на податоците се различни, заради користење на различни лабораториски методи,
- треба да се истакни дека како главен проблем /од една страна/, а како наметната ситуација /од друга страна/ бил типот на користениот тромбопластински реагенс со кој се детерминирал ефектот од антикоагулантната терапија. Овој проблем бил совладан со воведувањето на INR, со што се обезбедило униформен мониторинг на оралната антикоагулантна терапија од една лабораторија до друга^{148, 176, 177}.

Исто така мора да се потенцира и следново:

- ниедна од овие студии не вклучила контролна група поради што и не е можно да се споредат резултатите. Во овие студии постоела разновидност во популацијата на пациентите - од аспект на дијагнозите, видот на оралниот антикоагуланс, различна временска должина на терапијата со нив и др.,
- при определување на лабораториските параметри биле применети разновидни методи за определување и регулирање на пероралниот антикоагулантен третман,
- применети се различни хемостатски периоди, а должината на интервенциите била со различно времетраење.

*Assael*¹² смета дека грижата за хемостазата кај пациентите со орални антикоагулантна терапија е заедничка, споделена одговорност, односно дека хирурзите и коагулационистите ја споделуваат обврската кон здравјето на овие пациенти - двете специјалности имаат подеднаква улога. Генерално, најпрво треба со сигурност да се утврдат индикациите за оралнохируршка интервенција и да се донесе правилна одлука. Потоа, да се утврди дали интервенциите на длабоките парти на вратот можат да предизвикаат развој на експандирачки хематом, при што прекинот на оралната антикоагулантна терапија ќе го зголем ризикот од инфаркт или исхемија.

Во 1998, а потоа и во 2000 година, по извршени опсежни пребарувања во светската литература, *Wahl*^{172, 173} извршил анализа на повеќе од 500 стручно-научни трудови.

Во студијата од 1998 година тој укажува дека до 1995 година 73% од лекарите препорачувале да се прекине ОАК пред оралнохируруршка интервенција. Наместо да направат промени во РТ тие препорачувале исклучување на оралниот антикоагуланс. Во неговата студија опфатени се веќе презентирани случаи од досегашни автори кои објавиле соопштенија, приказ на случаи, сопствени искуства и размислувања, дури и куси податоци или дописи во врска со оралнохируршки интервенции и пациенти со антикоагулантна терапија. Заради варијациите во дизајнот на студиите, потоа заради разликите во методите на одржување на антикоагулираност, неговата студија не вклучува мета - анализа на податоците. Сепак, тој сумарно ги покажува наодите и заклучоците на повеќе од 2014 оралнохируршки интервенции кај повеќе од 714 испитаници, според достапните постоечки податоци од неколку бази со медицински списанија, за периодот од 1954 до 1996 година¹⁷³.

*Wahl*¹⁷³ според тие податоци, систематизирани во лонгitudинална ретроспективна студија за пациентите со континуирана антикоагулантна терапија, го потврдува следново:

- иако само кај некои од пациентите се користеле поедини локални средства за хемостаза, кај 98% од случаите со континуирана ОАТ не се забележани сериозни крвавења по оралнохируршките интервенции,
- повеќето интервенции биле екстензивни, вклучувајќи мултипни екстракции, алвеолопластика и оперативни екстракции,
- само кај 12 пациенти (< 2 %) постоело пролонгирано крвавење, контролирано со локални мерки (кај 5 од тие 12 случаи РТ било во рамките на терапиското ниво),

Во истата студија направена е уште една анализа: обработена е втора група презентирани студии во кои е превземено дисконтинирана ОАК. Значи, извршени се 542 документирани интервенции кај 493 пациенти. Кај 5 од сите случаи (1.0%), односно кај 0.9% од пациентите со прекинат ОАК, се случиле сериозни проблеми - пациентите имале сериозни тромбоемболиски компликации. Авторот во овој процент ги вклучува и 4 смртни случаи од вкупно 493 пациенти (0.9%).

Во втората лонгitudинална студија од 2000 година, *Wahl*¹⁷² ги анализира презентираните трудови од светски рамки за пациентите со ОАК и оралнохируршки интервенции. Овој пат обработени се 950 испитаници со континуирана антикоагулантна терапија. Кај нив извршени се повеќе од 2400 хируршки процедури и само кај 12 (< 1.3%) не биле доволни извршените локални хемостатски мерки. Од нив само три пациенти (< 0.31 %) имале антикоагулантно ниво во рамките или под препорачаното терапевтско ниво. Понатаму, кај 526 пациенти со вкупно 575 прекини

во континуитетот на оралната антикоагулантната терапија, пет пациенти (0.95%) имале сериозни компликации од типот на емболија, од кои четири пациенти починале.

Овој податок укажува дека сериозни тромбоемболиски компликации, вклучувајќи ја и смртта, имале три пати помалку пациенти од испитаниците кои имале дисконтинуирана антикоагулантна терапија во однос на оние кои имале пролонгирано крвавење и непроменета антикоагулантна терапија. Иако процентот на тромбоемболиски компликации не е голем (околу 1%), истиот не би требало да се девалвира, односно да се компарира со тежината на пролонгираното крвавење кај испитаниците од другата група. Овој процент никако не смее да се занемари и од уште една причина, а тоа е дека сепак ова се податоци за пациенти само со оралнохируршки интервенции, најчесто екстракции, а не станува збор за интервенции од мајорната хирургија.

*Wahl*¹⁷² смета дека оралниот хирург има обврска кон неговите пациенти да им советува континуирана ОАТ, со тераписко ниво на лекот. Исто така, практичарите мора да го утврдат индивидуалното INR за секој пациент пред интервенција, а тоа да не е повисоко од 4. Генерално, потенцира авторот, за сите пациенти, здрави и болни, употребата на локалните средства за хемостаза и изведувањето на квалитетни хируршки техники се основни и особено важни, но, есенцијални за пациентите кои се под орални антикоагулантни препарати. Изборот на кое средство од најразличните локални хемостатски модалитети, претставува право и обврска на оралниот хирург.

ОРАЛНОХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ И СРЕДСТВА ЗА ЛОКАЛНА ХЕМОСТАЗА

Многу истражувачи испитуваат различни средства за локална хемостаза, било да се хемиски, физички, механички или биолошки. Постојат многу комерцијални достапни материјали, кои се користат за моментална хемостаза со извесно дејство.

Многу автори^{42, 92, 109, 119, 134} ја потенцираат примената на најсоодветни средства за локална хемостаза, како современи методи во тек и по хируршкиот третман на пациентите со орални антикоагуланси.

На употребата и изборот на средствата за локална хемостаза им се посветува големо внимание, односно локалната хемостаза како завршен дел од целокупниот оралнохируршкиот третман зазема релевантно место и внимание, подеднакво исто како и приодот и припремата пред третманот, како и стручната изведба на индицираната оралнохируршка интервенција.

Во достапната литература недостасуваат трудови со компаративни анализи на локалните средства за локална хемостаза, со што би се направило прецизна анализа и споредба на предностите, доблестите и недостатоците на поедините

најчесто употребувани средства. Со тоа би се укажало на поправилно користење, ефектот од нив во поедини хируршки дисциплини.

Сепак, резултатите од публицираните трудови, за употребата, крајниот успех или неуспех со средствата за локална хемостаза, презентирани се релно, објективно и критички.

Во клиничката пракса, многу средства наоѓаат широка примена независно на која група припаѓаат. Нивната примена сепак е во функционална зависност и од економската оправданост.

*Јанев (1972)*⁹² посебно ги истакнува позитивните ефекти на препараторот *Emex* користен во сопствените клинички искуства, при што се потенцирани неговите позитивни особини: препараторот дејствува директно врз крвните садови зголемувајќи ја нивната отпорност. Особено важно е да се потенцира дека не дава промени на крвниот притисок, бидејќи нема влијание во смисла на негово покачување. Не ја променува коагулабилноста на крвта, што е исто така многу важно, а од друга страна, влијае позитивно на постоперативниот тек, со што ја намалува можноста за развивање на постоперативен едем и хематом.

*Pelissier (1990)*¹³⁴ дава широк преглед на најчесто експлоатирани локални хемостатски модалитети и презентира различни средства и методи за локална хемостаза.

*Throndson & Walstad*¹⁶¹ користат електрокоагулација, поточно коагулатор со аргонски зрак за хемостаза кај пациенти со ОАТ, кој е поефикасен од стандардниот електрокоаутер, додека *Roggia*¹⁴³ ја истакнува употребата на инфрацрвената фојкоагултивна техника во секојдневната медицинска и хируршка практика, поготово во оралнохируршката, при случаи со нарушувања на коагулацијата и фибринолиза, особено кај пациенти кои примаат антикоагулантна терапија.

*Herion*⁸⁰ смета дека вообично, забната екстракција е безбедна интервенција и дека, цитирам: "постои забрана меѓу антивитамин К лековите и оралната хирургија, односно антикоагулацијата смее да биде континуирана само ако се применат ригорозни хируршки техники и внимателна локална хемостаза".

Фибринско лепило, плазма богата со тромбоцити, транексемична киселина и сорбацел газа

Покрај големиот број клинички студии, вршени се и **експериментални испитувања** на животни. Студиите на *Alves-Rezende & Okamoto*⁶ и *Okamoto и спр.*¹²⁹ се направени на глувци. Првите го испитуваат ефектот на фибрин атхезивниот систем *Tissukol* и епсилон аминокапронската киселина врз процесот на заздравување на екстракциските рани кај дехидрирани глувци. Резултатите

укажуваат дека недостигот на вода игра значајна улога и е причина за одложено зараснување на раните и воопшто за заздравување на коската.

*Okamoto и сор.*¹²⁹ прават компаративна анализа на три групи глувци: прва контролна, втора со фибринско лепило и трета со фибринско лепило и алвеоларна иригација со антифибринолитичен раствор пред апликацијата на лепилото. Биолошките карактеристики на фибринското лепило, заклучуваат авторите, се потенцираат со употребата на антифибринолитичниот раствор.

*Magro - Érnica и сор.*¹¹⁵ прават процена на заздравувањето на забните алвеоли по апликација на микрофибриларен колаген. Заклучокот оди во прилог на тоа дека, микрофибриларниот колаген интерферира со зараснувањето, но и со финалната слика на заздравување на екстракциските рани.

*Vinckier & Vermylen*¹⁷⁰ врши испитувања на здрави и антикоагулирани новозеландски зајаци, на кои им вршат екстракција на заби, а потоа по апликацијата на локалните средства за хемостаза (транексемична киселина, сорбацел газа и сутури) прават споредба. Компарацијата се врши преку ефектот на средствата, односно преку мерење на губитокот на крв.

Со намера за изнаоѓање на најпрактично и комерцијално најефтино средство за локална хемостаза, во светската литература постојат многу студии во кои се презентираат и споредуваат различни групи на локални средства. Често пати средствата се користат во комбинација помеѓу две или три средства, како и шиење на екстракциската или оперативната рана.

Нарушувјќи го интегритетот на васкуларното корито, оперативната траума влијае врз системот за хемостаза честопати предизвикувајќи промени со препознатлива клиничката слика, но не е исклучено постоењето на овие промени да се регистрира само во рамките на лабораториската верификација⁵⁶.

Врз основа на спроведени клинички испитувања *Sindet-Pedersen*¹⁴⁹ го испитува, анализира и објаснува хемостатскиот баланс во усната празнина кај пациентите со намалено формирање на фибрин - пациенти третирани со орални антикоагуланси¹⁴⁹.

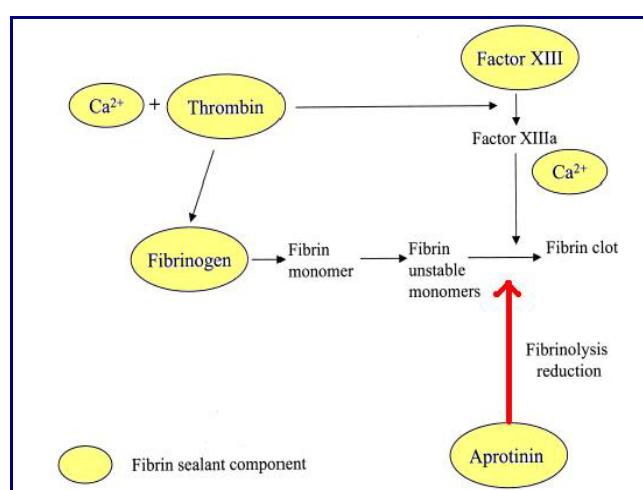
Во клиничките испитувања на многу автори се врши споредба на две или повеќе средства за локална хемостаза (*Bernardoni-Socorro*²³, *Bublitz*³⁶, *Busuttil*³⁸, *Carter*⁴¹, *Grignani & De Rysky*⁷⁷, *Halfpenny*⁷⁸, *Lewandowski*¹⁰⁹, *Marjanovic*¹¹⁹, *Vinckier & Vermylen*¹⁷⁰).

При услови на високи здравствени стандарди, како најефикасни се користат разни комерцијални видови на **фибрински лепила** (*Al-Belasy & Amer*², *Alves-Rezende & Okamoto*⁶, *Baudo*¹⁷, *Busuttil*³⁸, *Carter*⁴², *Lasaridis & Merten*¹⁰⁶, *Leuthold & Bormann*¹⁰⁷, *Magro-Érnica*¹¹⁵, *Mankad & Codispoli*¹¹⁶, *Martinowitz & Schulman*¹²¹, *Matras*¹²², *Moller & Petersen*¹²⁴, *Petersen*¹³⁶, *Raborn*¹³⁸, *Rota*¹⁴⁵, *Wepner*¹⁸¹, *Wepner*¹⁸², *Zusman*¹⁸⁵).

Фибринските запечатувачи, познати како *фибрински лепила* и *фибрински ткивни атхезиви* се природни или синтетски хемостатски средства, деривати на плазматските коагулацијски протеини. За првпат фибринот е употребен за хемостатски цели во 1909 година од *Bergel*. Нивната успешна употреба започнува од 1970 година од страна на *Matras* и сор., посочено и во соопштението на *Fattahi*⁶⁴. Подоцна за клиничката употреба на фибринскиот атхезивен систем *Matras*¹²² презентира и опишува неколку различни случаи при реконструктивни орални и максилофацијални интервенции.

*Albala*³, *Fattahi*⁶⁴, *Jackson*⁹¹, *Mankad & Codispoli*¹¹⁶, *Spotnitz*¹⁵⁴ ги презентираат својствата, карактеристиките, индикациите на различните видови фибрински лепила во клиничката пракса. Нивната употреба е широка: во кардиохирургијата, абдоминалната хирургија, неурохирургијата, оториноларингологијата, торакалната хирургија, реконструктивната хирургија, оралната и максилофацијалната хирургија. Основната индикација е за постигнување хемостаза, но се користат и за заздравување на рани и затворање на ткива.

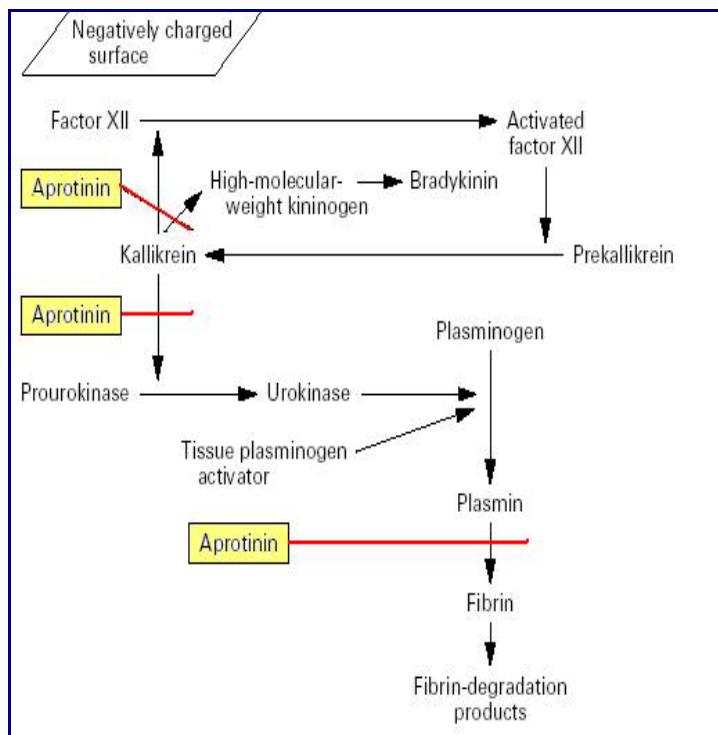
*Albala*³ дава преглед на комерцијалните наспроти некомерцијалните фибрински запечатувачи во поглед на нивниот состав и начинот на припрема. Основно, фибринките лепила се составени од две компоненти: фибриноген и тромбин. Комерцијалните препарати се разликуваат и по составот и по концентрацијата на поедините компоненти. Доколку концентрацијата на фибриногенот е повисока се обезбедува посилен сосирок, а оние кои имаат поголема концентрација на тромбин обезбедуваат формирање на побрз сосирок³. Некои препарати содржат фактор XIII и оваа компонента обезбедува цврст и стабилен згрушок, како и постигнувањевање на дефинитивната хемостаза (слика 14). Во составот може да има и апротинин или аминокапронска киселина, кои како антифибринолитици имаат функција да постигнат инхибиција на фибринолизата (слика 15).



*Fattahi*⁶⁴ дава особен осврт за класификацијата и механизмот на дејство на криопреципитатот, автологните и хомологните фибрински лепила (запечатувачи). Ја потенцира употребата на синтетските, комерцијални лепила и нивната употреба во краниомаксиларната хирургија и другите хируршки гранки.

Слика 14.

Формирање на фибрин: компоненти на фибринско лепило (со жолти овали) - *Spotnitz*¹⁵⁴



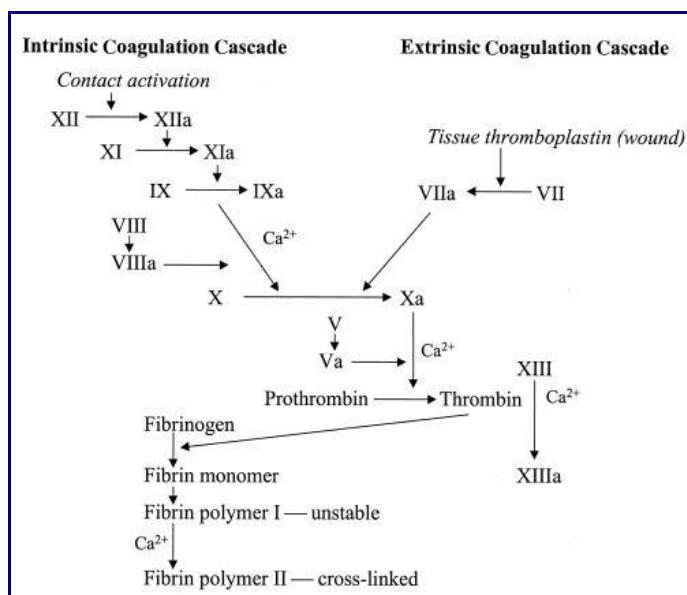
Слика 15.

Инхибиција од апротинин на контактниот систем и на фибриолитичкиот систем-Mannucci¹¹⁷

Употребата на ткивните атхезиви и фибринските лепила, вели авторот⁶⁴, во моментов е со потенцијален тренд и за нив постојат повеќе од 2300 студии и извештаи.

Основно, фибринските лепила вршат "мимикрија" на последната фаза од коагулациската каскада¹⁵⁴ кое е прикажано на слика 16.

Компонентите на фибринските затварачи се припремаат од големи количества плазма или од "поединечни плазма донатори", и тогаш ги нарекуваме комерцијални или продукти на крвни банки. За нивното производство основно е да се безбедни, односно да се исклучи можност од пренос на вирусни инфекции (HIV, HCV).



Од аспект на тромбинот,

/хуман или говедски/ особено важно е да се потенцира дека говедскиот тромбин може да предизвика развој на антиговедски антитела кон фактор V, кои може да дадат вкрстена реакција со сопствениот фактор V на пациентот и да се предизвикаат епизоди на крвавење.

Слика 16.

Шема на финалните чекори на коагулација - Spotnitz¹⁵⁴

Друг аспект е теоретскиот: пренос на говедска спонгиоформна енцефалопатија. Производството на хуманиот тромбин се покажало за многу попречистено и со отсуство на негативни ефекти.

*Al-Belasy & Amer*² ги истакнуваат позитивните карактеристики на топикалниот атхезив, цијаноакрилатно лепило (*Histoacryl*), со хемостатски ефект кај антикоагулирани пациенти.

Blinder и сор.^{27, 28} покрај споредбата на нивото на INR со интензитетот на постекстракциското крвавење, вршат споредба и на средствата за локална хемостаза (*сутури, желатински йрејарајти, фибринско лепило, средсива за промивање*).

*Busuttil*³⁸ испитува различни фибрински лепила и врши споредба. Предмет на неговото испитување е компарација на ефектот на антифибринолитиците (транексемична киселина и апротининот) во составот на лепилата.

*Thorn*¹⁶² во неговата студија има цел да го опише методот за подготовкa на автолого фибринско лепило со тромбоцитен фактор на раст и да ја презентира употребата при реконструктивни орални и максилофацијални хируршки интервенции, односно при парцијално граѓтирање на коска, како и апликација во други регии. Потенцира дека составот на ова лепило многу е подобар од плазмата богата со тромбоцити и тоа од следниве причини: фибриногенот е застапен 12 пати повеќе, а концентрацијата на факторот на раст осум пати повеќе од вредностите на истите фактори во плазмата богата со тромбоцити. За подготовката на ова лепило има и еден специфичен момент кој е многу важен да се напомене. Имено, потребна е цела една единица крв од пациентот, при што добиените еритроцитите ќе се ре-трансфузираат за време на операцијата, како и по неа.

Marjanović^{118, 119} употребувал фибринско лепило, тромбинска пудра, сутури и сорбацел газа и истите ги споредувал според интензитетот на крвавењето по интервенцијата.

*Dimova*⁵³ ги употребува и врши споредба на локалниот хемостатски ефект меѓу сорбацел газа и транексемична киселина.

*Bodner*³² и *Raborn* и сор.¹³⁸ ги соопштуваат резултатите од двокомпонентниот фибрински систем, додека *Wepner* и сор.^{181, 182} и *Zusman* и сор.¹⁸⁵ го користат фибринското лепило и фибрин атхезивниот систем.

Halfpeni и сор.⁷⁸ вршат компарација на два система; фибрин атхезивен систем и ресорптивна оксицелулоза. *Martinowitz*¹²¹ ја презентира успешната примена на биолошкиот атхезивен систем *Beriplast* без инциденци од постхируршко продолжено крварење. *Lewandowski*¹⁰⁹ ги соопштува искуствата со *TachoComb*, аплициран во алвеолата кај пациенти со срцеви вештачки валвули.

Исто така, како средство за локална хемостаза посебно место зазема и употребата на **плазма богата со тромбоцити - (PRP) - Platelet-Rich Plasma**, која има

многу индикации: исполнување на коскени дефекти по цистектомија на големи коскени цисти, во подготовкa пред протезирање или вградување на импланти, кога постојат тесни алвеоларни гребени, односно за аугументација /зголемување/ на алвеоларните процесуси на горната и долната вилица. Значајна индикација е примената како локално средство за хемостаза кај високо ризични пациенти со орална антикоагулантна терапија (*Della Valle*⁵⁰, *Freymiller & Aghaloo*⁶⁹, *Landesberg*¹⁰⁴, *Landesberg*¹⁰⁵).

Студијата на *Della Valle*⁵⁰ го евалуира ефектот од протоколарната употреба на плазма гел богата со тромбоцити (PRP) со цел да се превенира постекстракциско крвавење кај пациенти со ОАК. Дефинитивната хемостаза при оралнохируршките интервенции кај кардиолошки пациенти со артифициелни механички валвули и со ОАТ, може да биде постигната со локален третман со PRP.

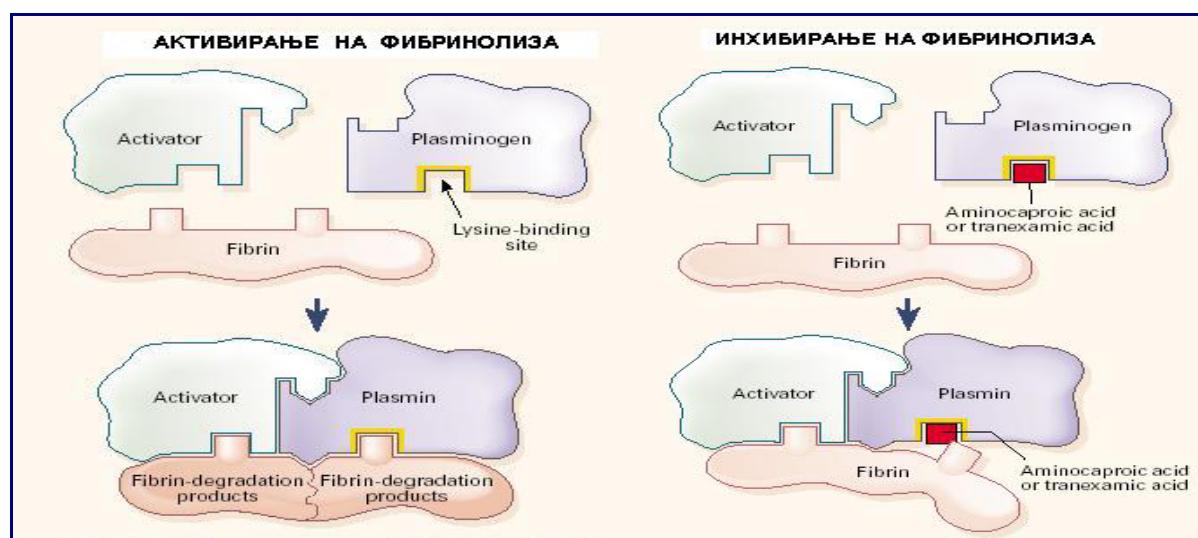
*Landesberg*¹⁰⁴ опишува алтернативен метод за подготовкa на PRP. Ја компарира употребата на агонистот 6 пептид на рецепторот за тромбин наспроти говедскиот тромбин, како средство за засирување во подготовката на PRP. Во дописот на *Landesberg*¹⁰⁵ се зборува за зголемена употреба на PRP во оралната и максилофацијалната хирургија. Под подготовката на плазма гелот богат со тромбоцити опфаќа изолација на PRP, после кое формирањето на гелот е забрзано со калциум хлорид и топикален говедски тромбин. Авторот го свртува вниманието на следново: употребата на говедски тромбин може да стимулира создавање на антитела кон фактор V и IX, коешто резултира со појава на специфични коагулопатии, дури и смрт. Овие коагулопатии се многу тешки за третирање.

Студијата на *Freymiller & Aghaloo*⁶⁹ припаѓа во класата на трудови кои имаат за цел да ги презентираат клиничките контраверзности. Ретроспективно, тие ги анализираат експерименталните и клинички студии за примената на PRP како графт материјал и коскеното заздравување, и тоа како: PRP со автогена коска, PRP со анергански коскен минерален материјал, PRP со органски коскен матрикс и PRP како изолирана /сама/. Авторите сметаат дека сеуште постои недостиг од научно потврден доказ за поддршка на употребата на PRP во комбинација со коскени графт материјали со индикација за зголемување на коскените гребени.

Bublitz и сор.³⁶ вршат споредба на хемостатскиот ефект на две различни методи. Анализата покажала разлики во фреквенцијата на постекстракциското крвавење, при што тоа забележано е во 40% од случаите третирани само со *флај*, во 19% од случаите со аплициран колаген и при 6% од случаите третирани со *антифибринолитичко средство*.

Голем е бројот на автори (*Bernardoni-Socorro*²³, *Borea*³³, *Bublitz*³⁶, *Busuttil*³⁸, *Carter*⁴¹, *Carter & Goss*⁴³, *Douketis*⁵⁹, *Dunn & Goa*⁶⁰, *Lieblich*¹¹⁰, *Ramstrom*¹³⁹, *Sindet-Pedersen*¹⁵⁰, *Vinckier & Vermylen*¹⁷⁰) кои користат **антифибринолитички средства**, кои се економски најоправдани, доколку се регистрирани во соодветната земја.

Dunn & Goa⁶⁰ дават широк преглед за транексемичната киселина, нејзината клиничка употреба во хирургијата и останатите индикации. Транексемичната киселина е синтетски дериват на аминокиселината лизин. Може да се ординира интравенски, перорално и како раствор за плакнење. Наоѓа широка примена во кардиохирургијата, неврологијата, гинекологијата (менорагии), хирургијата на хепар, ортопедија, гастроинтестинални крвавења и стоматологјата. Во оралната и максилофацијалната хирургија се користи кај лица со хемофилија и пациенти со орални антикоагулантни лекови.



Слика 17.

Антифибринолитичка акција на транексемичната киселина (земено од Dunn&Goa⁶⁰ и Mappusci¹¹⁷- блокирање на транексемичната киселина на лизин - местата, каде би се поврзале плазминот и фибринот)

Од неодамна е покажано дека системски дадената транексемичната киселина не се редистрибуира во плунката. Исто така, ова антифибринолитично средство применето локално како средство за промивање на устата, останува во плунката на детектирани нивоа околу 8 часа, што укажува дека оралната фибринолиза може да биде и понатаму инхибирана со надворешната апликација на лекот.

Во согласност со ова, поедини клиничките студии^{23, 139, 149, 150}, покажале дека овој препарат, применет локално, како средство за промивање на устата, ја намалува инциденцата од крвавење, така што ја супримира патофизиолошката улога на оралната фибринолиза за развиток на крвавење по оралнохируршките интервенции кај пациентите со антикоагулантна терапија. Carter и спор.^{41,42,43,44} (2003) ги соопштува современите концепти за оралнохируршкиот третман на пациентите со ОАТ⁴⁴ и клиничките искуства со неколку различни видови средства за локална хемостаза^{41, 42, 43}.

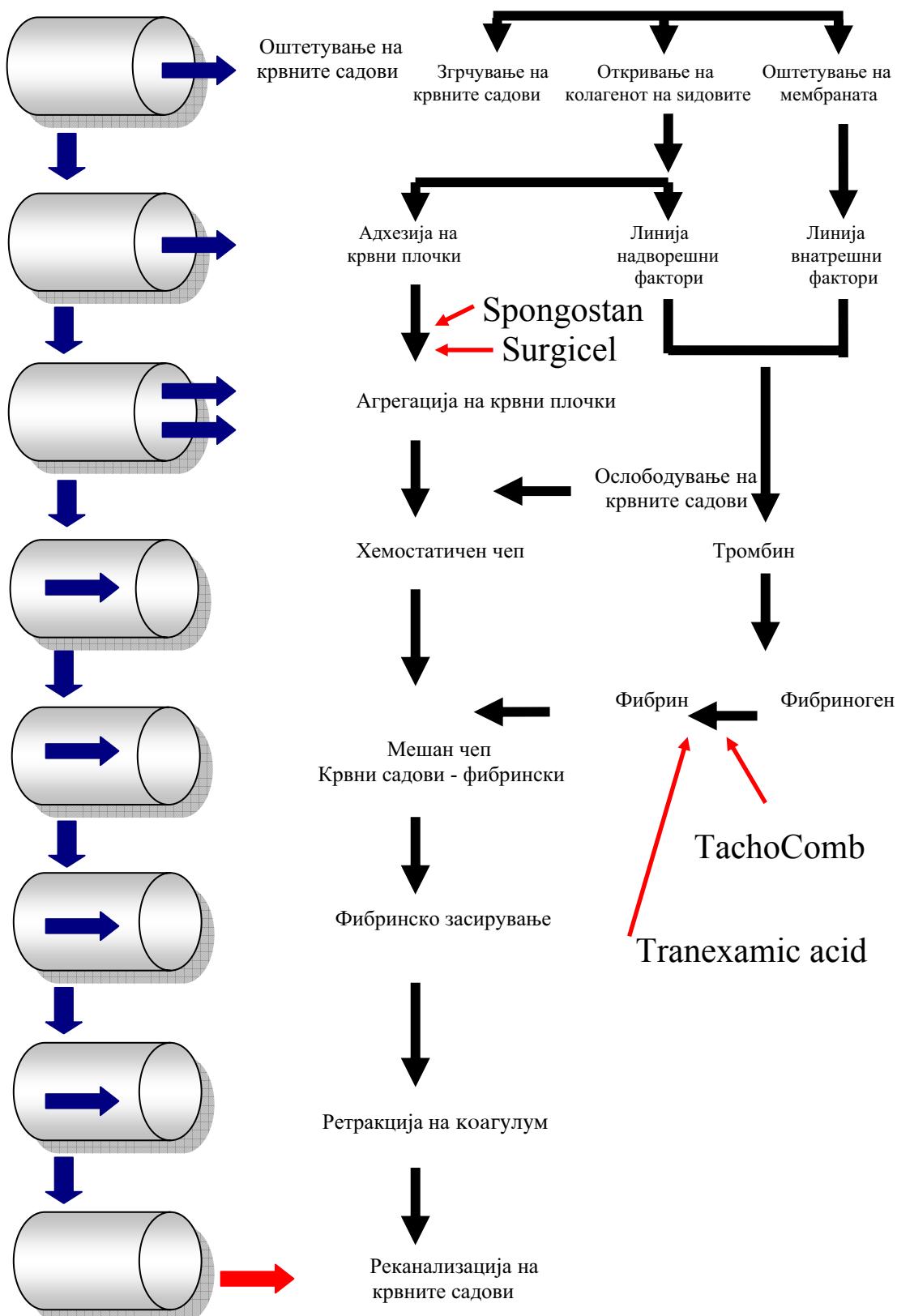
*Carter & Goss*⁴³ вршат споредба на две групи кои ја плакнат устата по екстракција со 4.8 % транексемична киселина по случаен избор, два или пет дена. Резултатите укажуваат на незначајна разлика. Понатаму, авторите⁴¹ го споредуваат ефектот од локалната хемостаза со транексемичната киселина, сорбацел газа и фибринското лепило кај две групи испитаници кои се под ОАТ. Истите автори⁴² презентираат приказ на случај: орално антикоагулиран пациент со голема цистична лезија и децидно ја презентираат постапката за подготовка на автологно фибринско лепило и апликација во цистичната лезија.

Во студијата на *Sindet-Pedersen и соп.*¹⁵⁰ пациентите биле оперирани во терапевтски интервал на INR 2,5 - 4,8, што одговара на нивото на Тромбо-тестот од 5-12% или *Protrombin-Prokonvertin* ниво од 10-20%. Резултатите од оваа студија покажуваат сигнификантна редукција на крвавењето по интервенциите, бидејќи било применето 5% антифибринолитичко средство за промивање на устата. Во споредба со контролните пациенти не се развиле посериозни епизоди од крвавење меѓу пациентите коишто примиле транексемична киселина. Студијата ја покажува сигнификантната патофизиолошка улога на оралната фибринолиза во развојот на крвавењето по оралната операција, бидејќи употребата на ова средство не предизвикува системска инхибиција на фибринолизата. Наодите укажуваат дека не е неопходно да се прекине или редуцира антикоагулантниот третман пред оралната операција. Ова е голема предност кај овие пациенти, бидејќи редукцијата на антикоагулантниот третман е асоцирана со зголемен ризик од тромбоемболија (*Bernardoni-Socorro*²³, *Lieblich*¹¹⁰, *Ramstrom*¹³⁹ ги подржуваат ставовите на *Sindet-Pedersen и соп.*¹⁵⁰).

*Borea и соп.*³³ ги соопштуваат резултатите од спроведената клиничка анализа во студија реализирана по случаен избор, со цел да се оцени клиничкиот и хемостатскиот ефект на 5% транегземична киселина како локално средство за орално промивање по извршените екстракции, кај 30 пациенти со антикоагулантна терапија. Студијата била изведена на паралелни групи. Резултатите укажуваат дека не е потребно да се прекине ОАТ ако во периодот и постопертивниот период се вклучи антифибринолитичко средство за локално испирање. Ваквите наоди ги потврдуваат и повеќе други автори^{23, 60, 169, 177}.

Како заеднички именител на сите автори може да се потенцира следново:

- во воведниот дел на секоја студија се дава широк преглед за коагулација и фибринолиза (активирање и инхибирање), односно причините за настанување на тромбозата,
- се инсистира на употреба на современи лабораториските методи за контролата и следењето на нивото на антикоагулираноста,
- посебен акцент се придава на изборот на препаратот за воспоставување на локална хемостаза, особено на прецизниот механизам на дејство на соодветниот препарат.



Слика 18.

Шема на структурата на засирување со места на кои дејствуваат материјалите (Johnson & Johnson Medical)

На слика 18, според *Johnson & Johnson Medical*, претставена е симплицифирана шема на коагулација и местата на кои дејствуваат: желатински сунгер (*Spongostan*), сорбацел газа (*Surgicel*), транексемична киселина и фибринско лепило (*TachoComb*).

ПРОТОКОЛИ И МЕНАЦМЕНТ НА ОРАЛНОХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА

Повеќето од авторите ^{37, 70, 74, 75, 82, 83} во извornата литература сметаат и се слагаат дека постапеноста и организирањето на оралнохируршките интервенции кај пациентите со ОАТ зависат од неколку фактори:

- опсежноста и ургентноста на интервенцијата,
- лабораториските вредности,
- препораките од матичниот лекар,
- достапните објекти за ургентна медицинска помош,
- оралнохируршка експертиза, како и
- од општата здравствена состојба на пациентот (*Bucci* ³⁷, *Scully & Wolff* ¹⁴⁸).

Исто така, особено важно е да се нагласи дека оралнохируршките интервенции кај пациентите со антикоагулантна терапија претставуваат опасен потфат, односно голем ризик кој може да има тенденција за пролонгирано крвавење. Истовремено практиката покажува дека зголемување на ризикот од тромбоемболија настанува доколку се препорача дисконтинуирана антикоагулантна терапија (*Douketis* ⁵⁹, *Italia* ⁹⁰, *Kearon & Hirsh* ⁹⁵, *Roser & Rosenbloom* ¹⁴⁴, *Sandset* ¹⁴⁶, *Tealdi & Calderola* ¹⁶⁰, *Zanon* ¹⁸⁴).

Во таа смисла *Douketis* ⁵⁹, *Grignani & De Rysky* ⁷⁷, *Tealdi & Calderola* ¹⁶⁰ презентираат протокол за постапките и последователните чекори на приодот и однесувањето на хирургот, коешто е во зависност од лабораториските вредности. *Dodson* ⁵⁸ потенцира дека стратегијата во менаџирањето на овие пациенти е најважна.

*Garcia - Darennes (2003)*⁷⁰ смета дека кај секој пациент кој прима антикоагулантна терапија, пред стоматолошката интервенција потребно е следново:

- да се има наод од INR еден ден пред интервенцијата,
- при вредности на INR до 2.8 ќе се оставарат најбезбедни екстракции,
- најдобро е локално да се употребува сорбацел газа и транексемична киселина.

*Gómez – Moreno и сор. (2005)*⁷⁴ презентираат повеќе аспекти за подготовката и денталниот третман кај пациенти со вродени нарушувања на коагулацијата на крвта. Разгледани се ставовите при хемофилија A, B, C, von Willebrand-овата болест, како и менаџментот при пациенти со дефицит на инхибиторите на коагулација (ATIII, протеин Ц и протеин С). Авторите потенцираат дека при дефицит на некој од факторите на коагулацијата или инхибиторите, особено важно е најпрво да се знае полуживотот на секој поединечен фактор или инхибитор.

Gonty (1998)⁷⁵ респектирајќи ги принципите од протоколот на *Kwong* и *Laskin* и врз основа на своите искуства препорачува:

- при поединечни забни екстракции, кога се очекува минимално крвавење, пожелно е INR да е помалку од 4,
- при случаите кога се предвидува средно крвавење /при вадење на импактиран заб или мултипни екстракции/ INR треба да е понизок,
- ако се очекува значајно крвавење, INR треба да не е повеќе од 3 и
- не смее да се врши никаква интервенција при INR= 5 и повеќе.

Tartaro и сор.¹⁵⁸ го презентираат протоколот за превенција на хеморагијата и бактерискиот ендокардит кај пациенти со вештачки срцеви валвули и ОАТ кои треба да бидат третирани од орален или максилофацијален хирург. Авторите ги подвлекуваат одличните резултати на ваквиот протокол во интрахоспитални услови.

*Martinowitz*¹²⁰ ги потенцира ставовите од неколку протоколи кои го сугерираат следново:

- непроменета антикоагулација: коешто зависи и од употреба на средствата за локална хемостаза,
- промени во антикоагулацијата: за 2-6 дена се исклучува ОАК со што се зголемува ризикот од тромбоемболиски комплекции,
- замена на кумарините со хепарин пред екстракција: кај високоризични пациенти во хоспитални услови.

*Farr & Hare*⁶³ организирале испитување меѓу орални и максилофацијални хирурзи, во врска со употребата на тромбоемболиска профилакса при оралнохируршките и максилофацијалните процедури. Притоа е прецизирано дека при пациенти со TDV, подготовката со ниски дози на хепарин во 73% од случаите е со цел да се превенира тромбоемболија.

Во најновите водачи за безбеден третман и водење на пациентите со антикоагулантна терапија од страна на *Fihn*^{65, 66}, *Hirsh*^{82, 83} се укажува на ставовите за секоја ризична категорија на пациенти.

*Bhatt & Moss*²⁴, *Whale*^{173, 174}, *Webster & Wilde*¹⁷⁶ предлагаат водач за третманот на пациентите со вештачки срцеви валвули кои треба да бидат третирани од орален и максилофацијален хирург. Овие пациенти претставуваат високоризична група со можности за развој на инфективен ендикардитис, и затоа изборот на антибиотската терапија треба да е внимателен. Покрај влијанието врз витамин - К - зависните фактори, се смета дека под дејство на антибиотиците настануваат:

- промени во активноста на антитромбинот III
- промени во активноста на тромбоцитите и
- алтерација на формирањето на фибриноген - фибрин депозитот¹⁷³.

ЦЕЛ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА

Динамичниот и современ начин на живот, кој е наметнат и условен од брзиот социоекономски развој, непобитно влијае врз општата здравствена состојба, за кое укажува рапидно зголемениот број заболени од кардиоваскуларни и тромботични состојби.

Во последните години старосните граници се поместени и ја опфаќаат не само повозрасната група, туку и популацијата во млада и средна возраст, односно индивидуи во најактивните години од работниот и животниот век, што претставува не само медицински, туку и социолошки и економски проблем.

Како резултат на ова, во последните дваесетина години публицирани се голем број научни студии кај кои предмет на истражување повторно е фокусиран во изнаоѓањето на поквалитетен пристап во оралнохируршкиот тераписки третман, со воведувањето на специфични лабораториски анализи во контролата на оралната антикоагулантна терапија кај пациенти со тромботични состојби.

Поновите научни истражувања и достигнувања во дијагностиката, клиничката валоризација и категоризација на болните со тромбофилични состојби, се повеќе го насочуваат вниманието кон реализацирање на безбедно и соодветно извршување на оралнохируршките процедури.

Главниот мотив за ова истражување е поттикнат и условен од намерата за намалување на ризикот од компликации. Тие може да бидат од типот на пролонгирано кревавење како последица на оралнохируршкиот третман или развој на тромбоемболија кај пациентите со тромбофилични состојби.

Од таму како **предмет** на истражување на оваа докторска теза се наметнува прецизирањето и дефинирањето на соодветен пристап и подготовкa (клиничка и лабораториска) на пациентите со орална антикоагулантна терапија, којшто ќе гарантира основа за квалитетно изведување на индицираниот терапевстки третман и обезбедување на соодветен хемостатски ефект.

Гледано од поширок аспект, **општа цел** на ова истражување претставува проширување и продлабочување на знаењата за тромботичните состојби, поткрепени со најсовремените дијагностички и клинички анализи кои ги потврдуваат и ги вреднуваат истите.

Главната цел на ова испитување е потврдување на **генералната хипотеза** дека е потребно прецизно утврдување на причинските зависности меѓу параметрите на категоризација на тромботичното заболување, од една страна, и дефинирање, концепирање на постапките на оралнохируршката процедура, од друга страна.

Научно-истражувачката цел треба да се поврзе со дефинирање на односите меѓу ризикот од кревавење при определени стоматолошки процедури и постојниот ризик за развој на тромбоемболизам поради постоење на кардиоваскуларното заболување кај пациентот.

Во контекст на ова, **основна цел** е да се изврши процена и дефинирање на лабораториските фактори коишто укажуваат на ризикот за развиток на тромботично заболување и истовремено градација на инвазивноста на оралнохируршката процедура. **Целта** е да се минимизира односно избегне ризикот од појава на несакани компликации преку следниве **посебни цели**:

1. да се вреднува опсежноста на оралнохируршката интервенција во зависност од тежината на истата и можноста за развиток на несакани компликации (хеморагични),
2. да се вреднува и определи моменталниот здравствен статус на пациентите со тромботично заболување во насока на можност од развиток на несакани компликации (тромботични),
3. да се определат вредностите на лабораториските параметри за коагулација и фибринолиза кај пациентите со тромботични заболувања пред извршување на оралнохируршките интервенции, (фактори од протромбинскиот комплекс - протромбинско време - PT, INR, ATIII, протеин Ц, протеин С, глобални активатори и инхибитори на фибринолиза, и фактор XIII),
4. да се определи најсоодветниот оралнохируршки тераписки третман во зависност од тежината на тромботичното заболувања на пациентите,
5. да се определи ефектот и сигурноста на локалниот третман којшто ќе обезбеди дефинитивна хемостаза, без можност за развиток на тромботични испади,
6. да се изврши проценка на ризикот од пролонгирано кревавење и ризикот за тромботични епизоди кај пациентите со тромботични заболувања, со цел да се превенираат и надминат компликациите при оралнохируршките интервенции,
7. да се завземе став во периодот и оперативниот третман кај пациенти со тромботични заболувања од оралнохируршки аспект.

Реализацијата на истражувањето ќе овозможи потврдување и на **посебните тези:**

- приодот кај пациентите со тромботични заболувања е условен од лабораторискиот наод (коагулацијски и фибринолитички статус) пред одлуката за оралнохируршка интервенција;
- оралнохирурската интервенција зависи од правилно извршената процена на тежината и обемот на интервенцијата;
- продолженото периодично и постоперативно крвавење е во директна зависност од вредностите на параметрите на системот за хемостаза, кои, пак, се условени од оралниот антикоагуланс (Pelentan, Sintrom, Sinkum и Warfarin) и помислата на оперативна интервенција (потенцијален стресоген фактор);
- постоперативната хемостаза е во директна зависност од приодот, нивото на INR од пред оперативниот ден, правилно изведената интервенција и изборот на соодветен локален третман со што се обезбедува солидна хемостаза.

Апликативните цели од истражувањето се:

- создавање на научни основи за дециден приод,
- дефиниран план,
- внимателно изведување на интервенциите,
- надминување на проблемите и избегнување на ризикот од пролонгирано крвавење со примена на најсоодветен локален третман и
- минимизирање на можноста од тромбоемболични епизоди со нова шема за примена на антикоагулантната терапија пред оралнохирурската интервенција.

*Конечниот резултат од спроведувањето на предложението истичувања и добивањето резултати претставуваат научна основа за изградба на **докторинарни стандарди** и воедно, ќе формираат основи за воспоставување на **протокол за мултидисциплинарен период и претиман на пациентите со тромбоемболични состојби.***

МАТЕРИЈАЛ

МАТЕРИЈАЛ - Истражувачки примерок

За реализација на поставените цели на докторската дисертација, беа опфатени **260 возрасни испитаници** од обата пола, на возраст од 32 до 92 години, од кои 137 мажи и 123 жени.

Во студијата **испитуваната група** ја сочинуваа **240 испитаници** на возраст од 44 до 92 години, од кои 129 мажи и 112 жени, кои примаа орална антикоагулантна терапија заради постоење на тромботично заболување. Врз основа на анамнестичките податоци, клиничкиот екстраорален и интраорален преглед, како и по спроведените рендгенографии и нивна анализа, беа поставени индикации за оралнохируршки интервенции.

Резултатите од испитуваните групи беа споредувани со наодите од **контролна група**, која ја сочинуваа **20 здрави испитаници**, од кои осум мажи и 12 жени на возраст од 32 до 55 години. Кај субјектите од контролната група, исто така беа извршени индицирани оралнохируршки интервенции.

Изборот, моделот и групирањето на истражувачкиот материјал беше направен според следниве критериуми:

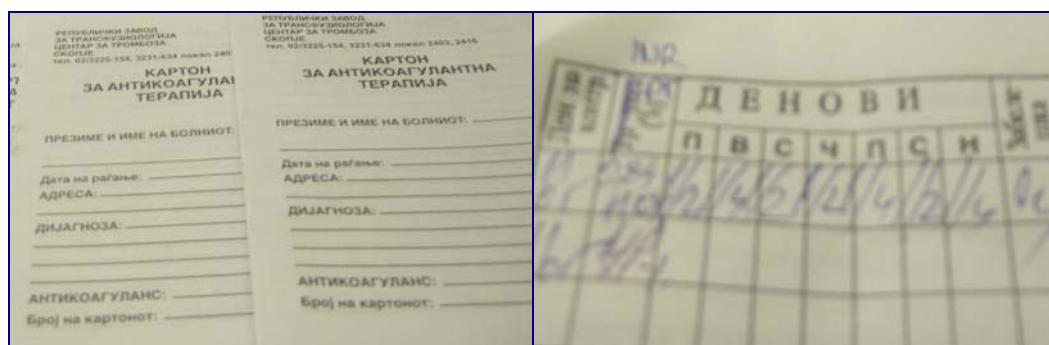
1. основна дијагноза на тромботичното заболување,
 2. индицирана оралнохируршка процедура и ризик за пролонгирано кревавење,
 3. применет локален оралнохируршки третман за хемостаза.
1. Според основната дијагноза на тромботичното заболување испитаниците беа поделени во четири групи:
- **Прва група** со 60 испитаници со тромбоза на длабоките вени, 27 мажи и 33 жени, на возраст од 51 до 80 години.
 - **Втора група** со 60 испитаници со претрпен инфаркт на миокардот, 33 мажи и 27 жени, на возраст од 51 до 81 години.
 - **Трета група** со 60 испитаници со мозочен инсулт, 34 мажи и 26 жени, на возраст од 44 до 92 години.
 - **Четврта група** со 60 испитаници со вградени вештачки срцеви валвули или апсолутна аритмија, 35 мажи и 25 жени, на возраст од 45 до 79 години.
2. Кај сите испитаници беа спроведени оралнохируршки интервенции од секојдневната казуистика, по случаен избор. Според индицираната оралнохируршка процедура и ризикот за пролонгирано кревавење испитаниците беа поделени на:
- испитаници со типични екстракции - **низок ризик за кревавење**,
 - испитаници со оперативни оралнохируршки интервенции - **висок ризик за кревавење** (атипични екстракции, оперативни екстракции, мултипни

екстракции, алвеолопластика, нивелација, апикотомија, цистектомија, оперативна екстракција на импактирани заби).

3. Според применетиот локален оралнохируршки третман за хемостаза во секоја од групите /по 60/, испитаниците беа групирани во три подгрупи:

- прва подгрупа - **A** - 20 испитаници, кај кои локално се аплицира сорбацел газа и сутура,
- втора подгрупа - **B** - 20 испитаници, локално се примени фибринско лепило и сутура,
- трета подгрупа -**C** - 20 испитаници, локално се примени антифибринолитичко средство за испирање на устата (5% транексемична киселина).

Изборот на пациентите и изведувањето на оралнохируршките интервенции беа извршени на Клиниката за орална хирургија при ЈЗУ Универзитетски Стоматолошкиот Клинички Центар, Стоматолошки факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј” во Скопје.



Слика 19.
Картон за антикоагулантна терапија

Сите пациенти имаа картони за антикоагулантна терапија во кои покрај генералиите се впишани дијагнозата, видот на ОАК, вредноста на INR и протромбинско време, како и шема по која пациентот треба да го прима лекот (слика19).

Лабораториските коагулацијски испитувања¹⁰⁰ беа извршени на Одделението за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузиологија, Медицинскиот факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј” во Скопје.

Добиените наоди од анамнезата, клиничкиот преглед, лабораториските испитувања, како и наодите за текот на интервенцијата беа нотирани во анкетни листови пригответи за таа цел. Истите беа исполнети со податоците за секој пациент поедделно.

АНКЕТЕН ЛИСТ

- испитаници со орални антикоагуланси -

реден број: _____

амбулантен број: _____

(име и презиме на пациентот)

адреса: _____

телефон: _____

дата : _____

лична анамнеза		группа: I, II, III, IV	подгрупа: 1, 2,3,
1. возраст :			
2. пол:		(1) М	(2) Ж
3. општа здравствена состојба		(1) добра	(2) лоша
		(1) тромбоза на длабоки вени (TDV)	
		(2) миокарден инфаркт (MI)	
4. тромботично заболување		(3) церебрален инсулт (CVI)	
		(4) апсолутна аритмија (AA)	
		(5) вештачки срцеви валвули (VSV)	
5. времетраење на заболувањето			
		(1) синтром	(2) пелентан
6. вид на антикоагулант (АК)		(3) варфарин	(4) клексан
7. изминато време под терапија со ОАК			
8. профилактична антибиотска терапија		(1) да	(2) не
9. вид антибиотик			
10. др. фактори на зголемен ризик за крвавење		(1) аспирин	(2) друго
11. претходни искуства со продолжено крвавење по оралнохируршка интервенција		(1) да	(2) не
клинички преглед			
12. екстраорални промени		(1) да	(2) не
13. состојба на останатите заби и околни структури (интраорален преглед)		(1) санирани	(2) несанирани
		(1) пулпити	(2) радикс
14. клиничка дијагноза (индикација за екстракција или оперативна интервенција)		(3) хрон парод.	(4) цисти
		(5) Ак. одонт. инф.	(6) пародонтопатија
		(7) radix relicta	(8) импактирани
		(9) егзостози	(10) останато
15. ургентност на интервенцијата		(1) да	(2) не
16. ризик на зголемено крвавење за време на интервенцијата		(1) да	(2) не
17. потенцијален ризик од продолжено крвавење по интервенција		(1) да	(2) не

лабораториски анализи		
18. крвна слика	24. протеин Ц	
19. број на тромбоцити	25. протеин С	
20. хематокрит	26. активатори на фибринолиза	
21. протромбинско време	27. инхибитори на фибринолиза	
22. INR	28. фактор XIII	
23. ATIII		
категоризација на пациентите (групи и подгрупи)		
29. ризик за крвавење	НИЗОК (екстракции)	ВИСОК (оперативни екстр)
30. ризик за тромботични испади	НИЗОК (INR 2,5-4)	ВИСОК (INR < 2,5)
31. локална хемостаза : - групи I, II, III, IV - подгрупи 1,2, 3	(1) сорбацел газа (I1,II1,III1,IV1) (2) фибрински лепак (I2, II2, III2, IV2) (3) транекземична киселина (I3, III3, III3, IV3)	
стоматолошка клиничка дијагноза (за секој заб)	1. 2.	3. 4.
терапија	1. 2. 1. 2.	
1. екстракција		
2. оперативна интервенција		
вкупен број на екстракции	број на екстракции во една посета	
вкупен број на интервенции	вкупен број посети	
контролни пргледи:		
32. контрола на крвавење по 24 часа (индекс на крвавење)	0 - без крвавење	
	1 - знаци на првично крвавење	
	2 - минимално свежо крвавење	
	3 - крвавење	
33. контрола на крвавење по 48 часа (индекс на крвавење)	0 - без крвавење	
	1 - знаци на првично крвавење	
	2 - минимално свежо крвавење	
	3 - крвавење	
34. контрола на крвавење по 7 дена (индекс на крвавење)	0 - без крвавење	
	1 - знаци на првично крвавење	
	2 - минимално свежо крвавење	
	3 - крвавење	
35. контрола на крвавење по 10 дена (индекс на крвавење)	0 - без крвавење	
	1 - знаци на првично крвавење	
	2 - минимално свежо крвавење	
	3 - крвавење	

	(1) болка		
	(2) едем		
36. контролен преглед по 24 часа	(3) хематом		
	(4) тризмус		
	(5) алвеолитис		
	(6) останато		
	(1) болка		
	(2) едем		
37. контролен преглед по 48 часа	(3) хематом		
	(4) тризмус		
	(5) алвеолитис		
	(6) останато		
	(1) болка		
	(2) едем		
38. контролен преглед по 7дена	(3) хематом		
	(4) тризмус		
	(5) алвеолитис		
	(6) останато		
	(1) болка		
	(2) едем		
39. контролен преглед по 10 дена	(3) хематом		
	(4) тризмус		
	(5) алвеолитис		
	(6) останато		
40. контролен преглед од аспект на можни тромботични испади по	24 часа	(1) да	(2) не
	4 дена	(1) да	(2) не
	7 дена	(1) да	(2) не
	10 дена	(1) да	(2) не
41. вградени пес мејкер		(1) да	(2) не
42. тромботични испади по шест месеци		(1) да	(2) не

Забелешка :

МЕТОД НА ИСПИТУВАЊЕ

МЕТОДИ И ТЕХНИКИ НА ИСПИТУВАЊЕ

Кај сите испитаници во истражувањето беа направени следниве постапки и методи на работа:

1. земање на детална лична анамнеза,
2. изведување на клинички преглед,
3. земање на крв за лабораториски анализи пред оралнохируршките интервенции,
4. донесување на одлука за интервенција,
5. изведување на оралнохируршка интервенција,
6. извршување на контролни прегледи.

1. Земање на детална лична анамнеза:

1.1. Детална анамнеза од оралнохируршки аспект - опфаќаше најпрво генералии, а потоа распит околу мотивите и причините заради кои пациентите се обратиле кај орален хирург (главните тегоби и развојот на состојбата).

1.2. Земање на податоци за постоење на тромботично заболување преку детална лична и фамилна анамнеза, која содржеше:

- утврдена добра општа здравствена состојба,
- потврдено тромботичното заболување:
 - податоци за точна дијагноза на заболувањето,
 - времетраење на заболувањето,
 - вид на орален антикоагуланс:
 - acenocumarol - *Sinkum 4® - Jaka 80, Sintrom® - Ciba-Geigy,*
 - aethyldicumarol - *Pelentan®- Krka; Tromexan® - Ciba-Geigy,*
 - должина на изминатото време под терапија со оралниот антикоагулантен лек,
 - потреба од профилактички режим на антибиотска терапија,
- постоење на фактори на зголемен ризик за крвавење /антиагрегациска терапија или други лекови кои може да предизвикаат продолжено протромбинско време/,
- претходни /минати/ искуства со крвавење при оралнохируршки процедури,
- навики /пушење, алкохол/,
- прекумерна телесна тежина /дебелина/.

2. Изведување на клинички преглед опфати:

2.1. Изведување на клинички и параклинички испитувања кои претставуваат основа да се постави индикација за оралнохируршка интервенција /инспекција, палпација, перкуссија, сондирање, испитување на виталитет на заби, итн/.

- 2.2.** Утврдување на состојбата на забите и околните структури преку екстраоралниот, интраоралниот клинички преглед и локалниот дентален статус. Кај сите испитаници беа направени ретроалвеоларни или ортопантомографски рендгенографии.
- 2.3.** Утврдување на степенот на ургентноста /итност, приоритетот/ на планираната оралнохируршка интервенција врз основа на клиничката оралнохируршка дијагноза.
- 2.4.** Утврдување на обемноста на планираната оралнохируршка интервенција, односно врз основа на поставената индикацијата за интервенција се изврши поделба: екстракција или оперативна оралнохируршка интервенција.
- 2.5.** Утврдување на потенцијалниот ризик за зголемено крвавење за време на интервенцијата /за време на екстракцијата или интраоперативно - за време на оперативна оралнохируршка интервенција/ .
- 2.6.** Утврдување на потенцијален ризик од продолжено крвавење по интервенцијата /постекстракциско и постоперативно/.

Потенцијалниот ризик за крвавење во тек и по интервенциите беше нотиран во зависност од утврдената индикација на интервенцијата. Имено, при оперативните интервенции се очекуваше поголемо крвавење, за време и по интервенциите, за разлика од екстракциите каде постои помал ризик од крвавење, за време и по изведувањето на истите.

3. Земање на крв за лабораториски анализи пред оралнохируршките интервенции:



Слика 20. Вакумтајнери

Кај сите испитаници беа извршени основни лабораториски испитувања, крвна и диференцијална слика, со што во моментот се исклучи некое можно општо заболување /инфекција и сл./.

За лабораториските испитувања ¹⁰⁰ беше земена венска крв од кубитална вена со вакумтајнери /слика 20/ со соодветно количество и концентрација на антикоагулантно средство (натриум цитрат).

Примероци крв од сите пациентите беа земени пред спроведената интервенција. Лабораториските анализи на крвта беа извршени на Одделот за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузиологија, Медицински факултет - Скопје.



Слика 21. COULTER – Counter

3.1. Определување на број на тромбоцити - беше направено со електронски бројач - *COULTER – Counter* /слика 21/.

Принцип: пропуштање на елементи низ апаратурата, со определена величина на тромбоцитите на автоматски бројач.

Нормални вредности за бројот на тромбоцитите се од 150 до 300 ($450 \times 10^9 / L$).

3.2. Определување на хематокритот - беше направено со автоматски бројач *COULTER – Counter* /слика 21/. Референтни вредности за хематокритот се од 35 до 45%.

3.3. Определување на протромбинско време според QUICK (PT-prothrombin time) - представува мерење на коагулациите фактори од протромбинскиот комплекс / II, V, VII, IX/, односно езогената протромбиназа, во присуство на ткивен екстракт кој претставува извор на фактор VII.

Со овој тест се мери формирањето на тромбинот од страна на протромбинот, во присуство на факторите V, VII, IX.

Постапка: на цитратна плазма од болен (или на нормална плазма) и се додаваат исти делови од човечки тромбопластин и калциум. Се мери времето на коагулација.

Нормални вредности на РТ се од 10 до 15 сек, во зависност од нормалната плазма. За продолжено се смета тоа време што е над 2-3 секунди од нормалното.

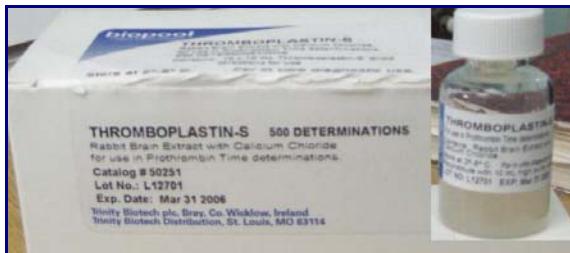


Слика 22.
Полуавтоматски коагулометар

Значењето на тестот е во тоа што со него се определува активноста на протромбинскиот комплекс. Се изведува на апаратот *BE Behnk Elektronik CL 4*, полуавтоматски коагулометар /слика 22/.

Со цел да се стандардизира РТ воведен е **INR** - *International Normalized Ratio* (Интернационален нормализирачки однос). Овој тест се развиил со цел да се добие нормализирање на РТ, а истиот е базиран врз сензитивноста на различни тромбопластини /слика 23/.

Интернационален нормализирачки однос или стапка - INR, преставува сооднос меѓу протромбинското време на испитуваниот примерок и протромбинското време на



Слика 23. *Tromboplastin - S екстракт од зајачки мозок*

нормална плазма. Во повеќето земји прифатен е како единствен тест за прецизно изразување на РТ како и за дозирање на антикоагулантната терапија.

Нормални вредности на INR се движат околу 1.0. Продолжени вредности има при црнодробни лезии и примена на орални антикоагуланси.

3.4. Определување на концентрацијата на антигенот на антитромбин III (AT III:Ag)



(AT III:Ag) се направи со имунохемиски метод; определување на дијаметарот на преципитација меѓу антиген - антитело, добиен со имунизација на овца во агарозна плоча, кој е правопропорционален со вредноста на *ATIII:Ag* /слика 24/. Нормални вредности се од 0.17 до 0.30 gr/L.

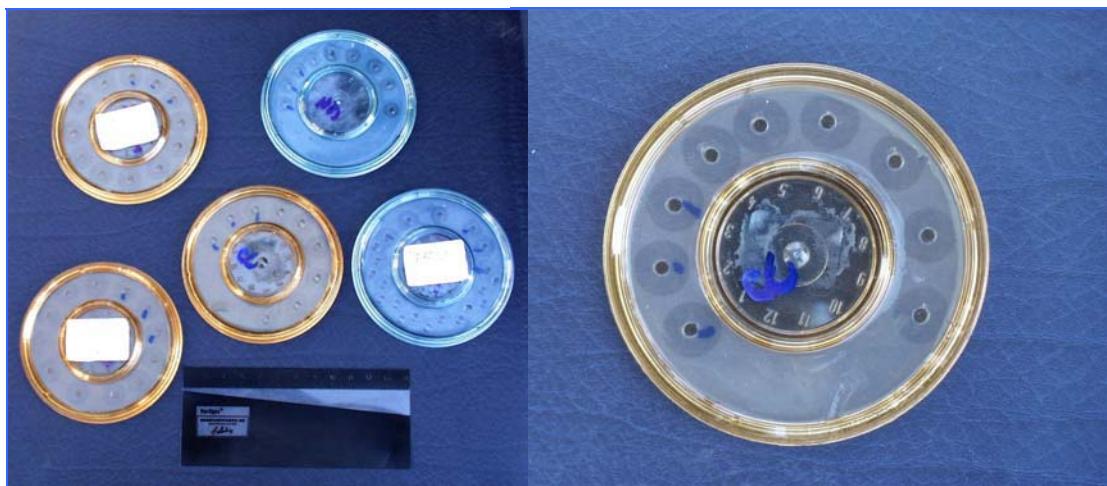
Намалени вредности на антитромбин III се од диагностичко и прогностичко значење кај сите тромботични манифестиации и компликации. Зголемени вредности не се од интерес.

Слика 24. Агарозна плоча за одредување на концентрација на ATIII:Ag

3.5. Определување на глобална фибринолиза - метод на фибринска плоча определување на активатори и инхибитори на фибринолиза /модификација на методот на *Astrup T, Mullertz S -1952, Jurgens J -1959/.*

Принцип: определување на зоната на лиза на настанатиот фибрин на стандардни фибрински плочи /агарозен гел кој содржи говедски фибрин и тромбин/ од страна на проактиваторите и активаторите, односно инхибиторите на фибринолиза /слика 31/.

Плочите се загреани на + 37 °C, а на нив се нанесува плазма или еуглобулинска фракција. За определување на активаторите на фибринолиза, плазмата се активира со стрептаза, додека за определувањето на инхибиторите, по дифузијата на плазмата на плочата се додава плазмин. Дијаметарот на настанатата лиза е правопропорционален со концентрацијата на активаторите, односно обратно - пропорционален со концентрацијата на инхибиторите /слика 25/.



Слика 25.

Фибрински плочи за определување на активатори и инхибитори на фиринолиза

Вредностите на активаторите и инхибиторите на фиринолиза се пресметуваат преку стандардна крива која се добива со сериска дилуција на нормалната плазма во која е позната нивната концентрација.

Нормалните вредности на активаторите и инхибиторите на фиринолиза се движат помеѓу 60 - 120%.

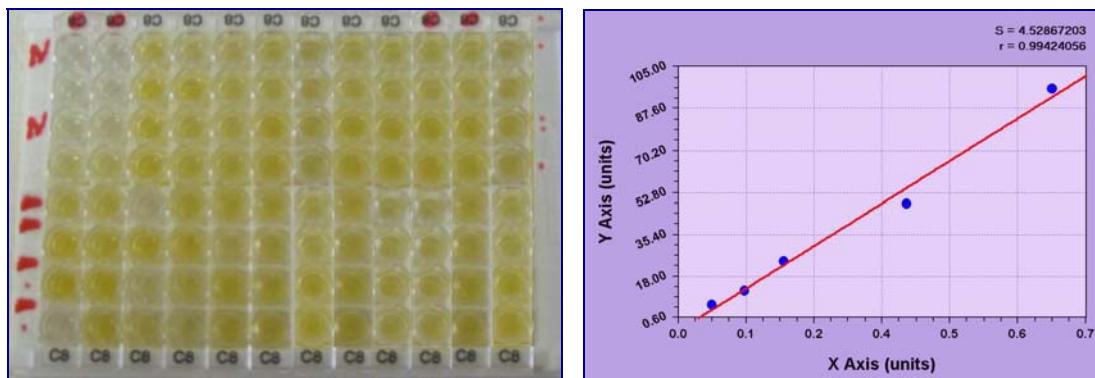
3.6. Определување на протеин Ц /PC/ - квантитативно определување на биолошката активност на протеин Ц се изврши со *MDA protein C*, метод на *Micro Elissa System* кој претставува имуноензимски, сендвич метод во човечката плазма /слика 26/.



Слика 26.
Микроелиса сет за протеин Ц

Овој метод го мери функционалното ниво на РС во плазма, со амидолитички метод, со користење на синтетски хромоген супстрат /OTS - proline - arginine - paranitroanilide/.

Вредностите на екстинцијата измерени спектрофотометриски на апаратот *DIAGNOSTIK PASTEUR LP 400* се правопропорционални на вредностите на РС присутни во примерокот или стандардниот раствор /ослободениот рНА се мери со апсорпција од 405 nm/.

**Слика 27.**

Микроелиса плоча за протеин Ц

Слика 28.

Калибрациона крива за протеин Ц

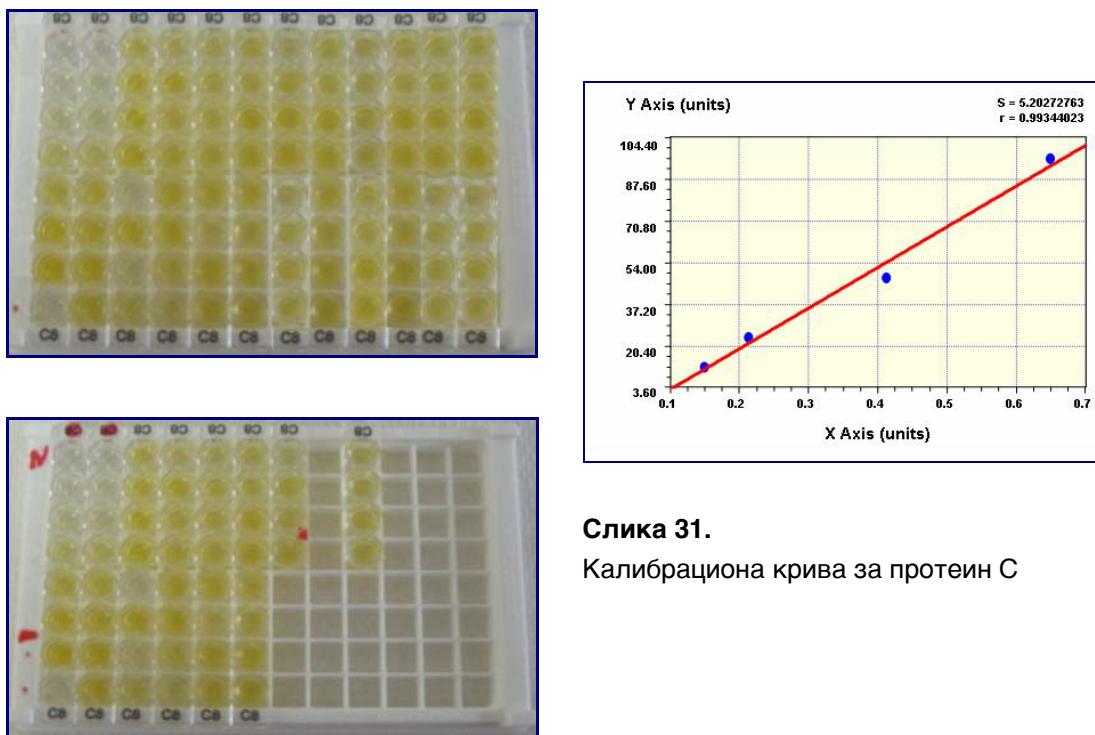
Добиената апсорбанса е пропорционална на концентрацијата на РС во примерокот и може да се добие со пресметување од калибрациона крива /слика 27, 28/. Нормалните вредности изнесуваат од 60 до 120 %. Намалени вредности се утврдуваат кај сите хипертромботични состојби.

3.7. Определување на протеин С /PS/

Квантитативно определување на протеин С се изврши со *Micro Elissa*, имуноензимски, сендвич-метод. *Trombonostica protein S* е Елиса тест за квантитативно определување на вкупниот и слободниот PS во човечката плазма /слика 29/. Келиите на полиестерските микроелиса стрипови се обложени со моноклонални анти - протеин С антитела од глушец, кои се сврзуваат со сите форми на протеин С во присуство на Ca - јони.

**Слика 29.**Микроелиса сет за протеин С /*Trombonostica protein S*/

При позитивна реакција обележаното антитело се врзува за солидната фаза, на која се формира комплексот антитело / PS. По инкубација со ензимски супстрат покажува сино обојување во келиите, кое преминува во жолто при стопирање на реакцијата со сулфурна киселина /слика 30/.



Слика 30. Микроелиса плочи за протеин С

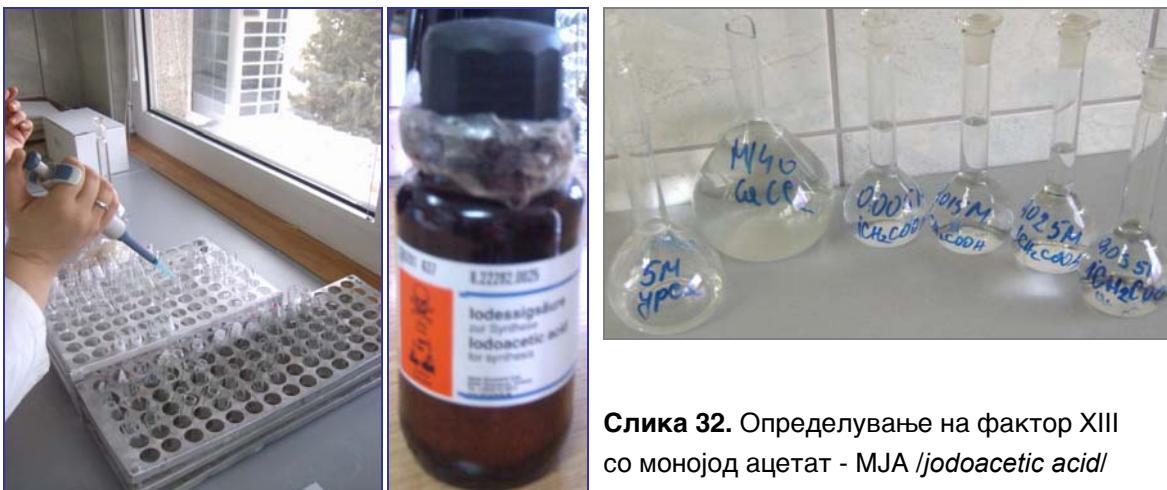
Вредностите на екстинцијата измерени спектрофотометриски на апаратот *DIAGNOSTIK PASTEUR LP 400* /на филтер со апсорпција од 405 nm / се правопропорционални на вредностите на PS присутни во примерокот или стандардниот раствор. Пресметувањето се врши компјутерски со помош на калибрациона крива /слика 31/.

Нормални вредности изнесуваат од 60-120 %. Намалени вредности се утврдуваат кај сите хипертромботични состојби.

3.8. Определување на концентрација на фактор XIII се изврши со монојод ацетат, според метод на *Sigg* и *Duckert*.

Принцип: Овој тест служи за семиквантитативно одредување на фактор XIII, односно фибрин стабилизирачкот фактор /FSF/.

Познато е дека FSF реверзибилно се инхибира со монојод ацетатат - *MJA* /*Jodoacetic acid- Merck* - слика 32/. *MJA* предизвикува коагулумот да биде растворлив под дејство на уреа / H_2NCONH_2 / . Плазмата се помешува со четири различни разредувања на *MJA* и потоа со CaCl_2 настанува коагулација на цитратната плазма. Потоа коагулумот се ресуспендира во 5 M раствор на уреа. Растворливоста на коагулумот се следи по 30, 45, 60 и 90 минути. Степенот на растворливост се запишува. Збирот на сите резултати во различните концентрации на *MJA* и во различно време дава вредност за фактор XIII: тој се изразува во проценти, со помош на стандардна крива. Нормални вредности се од 60 до 120%.



Слика 32. Определување на фактор XIII со монојод ацетат - MJA /*jodoacetic acid*/

Вроден дефицит на фактор XIII е многу редок и предизвикува многу изразени крвавења, слични на хемофилија. Стекнат дефицит на фактор XIII досега сигурно не е утврден.

4. Донесување на одлука за интервенција се направи во зависност од следниве фактори:

- 4.1. податоци од земената историја на болест,
- 4.2. податоци од оралнохируршките испитувања /анамнезата, статус, РТГ/
- 4.3. резултати од лабораториските испитувања,
- 4.4. **категоризирање на пациентите** според предложените групи:
 - според видот на оралнохируршка интервенција:
 - екстракции - *низок ризик за крвавење* и
 - оперативни интервенции - *висок ризик за крвавење*
 - според нивото на INR:
 - INR < 2,5 - *висок ризик за тромботични испади* и
 - INR = 2,5 - 4,5 - *низок ризик за тромботични испади*.

Врз основа на добиените наоди и индицираната интервенција, а по предлог на трансфузиолозите, се заведе став за понатамошната постапка:

- Кај 60 испитаници од **првата група со тромбоза на длабоките вени (TDV)** се изврши прекин или намалување на оралниот антикоагуланс пред интервенција /во зависност од вредноста на INR/ и се примени по еден од предложените методи за локална хемостаза.
- Кај 60 испитаници од **втората група со миокарден инфаркт (MI)** не се прекина, односно не се намали оралниот антикоагуланс пред интервенција и се примени по еден од предложените методи за локална хемостаза.

- Кај испитаниците од **третата група со мозочен инсулт (CVI)** не се прекина, односно не се намали оралниот антикоагуланс пред интервенција и се примени по еден од предложените методи за локална хемостаза.
- Кај испитаниците од **четвртата група со вештачки срцеви валвули (VSV) или апсолутна аритмија (AA)** беше прекинат оралниот антикоагуланс 4 - 5 дена пред интервенција, потоа интравенски беше вклучен нефракциониран хепарин (*Heparin®-Galenika; Liquemin®-Roche*) или субкутано нискомолекуларен хепарин - епокаргин (*Clexane®-Aventis Pharma*). Потоа се изведе оралнохируршката интервенција и се примени по еден од предложените методи за локална хемостаза. Со истата терапија (хепарин) се продолжи до 12 часа по интервенцијата, а потоа пациентот се префрли на оралниот антикоагуланс.

Кај поедини пациенти од првата, втората и третата група, како и кај сите испитаници од четвртата група се спроведе профилактичка режим на антибиотска терапија. Се ординара стандардна орална доза *Amoxicillin* (*Almacin®-Alkaloid; Amoksicilin®-Belupo, Lek; Hiconcil®-Krka; Amoxil®-Pliva*) 3 g, 1 час пред интервенција и потоа 1,5 g, 6 часа по првата доза. Кај пациентите алергични на amoxicillin / penicillin стандардна орална доза беше *Clindamycine* (*Klimicin® - Lek; Klindamicin® - Hemofarm*) 600 mg, 1 час пред интервенција и потоа 300 mg, 6 часа по првата доза.

5. Изведување на оралнохируршка интервенција:

Времето на изведувањето на интервенциите најчесто беше по 10 часот наутро. Сите екстракции, како и оперативните интервенции беа слични по тежина. Изведувањето на оралнохируршките интервенции се изврши според следниов редослед на постапки:

5.1. Апликација на анестезија со употреба на средство за локална анестезија. Давањето на анестезија беше со спора апликација /подолго од една минута/ со игли со мал промер, со цел за што помала повреда на околното ткиво.

Интервенциите беа изведени под локална спроводна и терминална анестезија во горната и долната вилица, со употреба на анестетикот *Scandonest® 3%* кој претставува *terivakain hydrochlorid* /без вазоконстриктор/, производство на *Septodont - Франција*, во количество од 1 ампула за екстракција (1.8ml), или од 2 - 3 ампули (3.6 - 5.4 ml) за оперативна оралнохируршка интервенција.

5.2. Извршување на индицирана интервенција: типична екстракција или оперативна интервенција, со максимално внимателна и атрауматска работа.

Во прилог на подготовкa за екстракција и самата екстракција се инсистираше на минимално оштетување на околното ткиво, кое зависеше од локацијата, морфологијата и општата состојба на забот. Епителната инсерција околу забот беше

со подигање, со тата и остра препарација од вестибуларната и оралната страна на забот до ивицата на коската и алвеолата. Екстракцијата беше извршена со полуги и клешти. Евентуална сепарација се изведуваше со округло и конусно фисурно борече.

Индицираните оралнохируршки операции беа извршени според дефинирани процедури и постапки, по извршената подготовка на пациентот.

5.3. Изведување на локална хемостаза според предложените методи: се изведуваше во две фази:

- хируршка обработка на рана која содржеше отстранување на целото воспалено ткиво, израмнување на ивиците на гингивата со ножички за препарација, корекција на ивиците на алвеолата со округли борери, тоалета со физиолошки раствор, репозиција на алвеолата преку поставен тупфер газа преку алвеолата на забот, со силен притисок на прстите.
- апликација на едно од предложените средства за локална хемостаза:
 - апликација на сорбацел газа и сутура /кај првата подгрупа испитаници - A/
 - аплицирање на фибринско лепило и сутура /кај втората подгрупа испитаници - B/
 - примена на антифибринолитичко средство за испирање на устата 5% транексемична киселина /кај третата подгрупа испитаници - C/ и поставување на сутура.

Шевовите беа поединечни, или хоризонтален душек шев /со атравматски нересортивен конец -*Mersilk®*,*3/0 - Ethicon*/.

Пациентите од третата подгрупа кај четирите испитувани групи со ОАТ загризуваа стерилен тупфер натопен со 5% транексемична киселина, а останатите испитаници загризуваа само стерилен тупфер газа, во времетраење од 30 минути.

5.4. Давање совет на пациентите за постоперативниот период.

Сите пациенти добија напатствија во врска со режим на исхрана /ладна и кашеста/ и консумација на напитоци, хигиена на устата и забите, и евентуално користење на аналгетици. Од аналгетиците се препорачаа *metamizol sodium* /*Analgin® - Alkaloid*/ или *acetoaminophen* /*Paracetamol® - Lek; Panadon® - Winthrop*/.

Пациентите од третата подгрупа кај четирите испитувани групи со ОАТ испираа четири пати дневно со 5% транексемична киселина по десетина минути, во тек на следните пет дена.

ЛОКАЛНИ МОДАЛИТЕТИ ЗА ХЕМОСТАЗА

- **СОРБАЦЕЛ ГАЗА /SURGICEL®** - *Absorbable Haemostat - oxidised regenerated cellulose* - производство на *ETHICON SARL, Switzerland; Johnson & Johnson Medical Limited, U. K.* - слика 33/.

Сорбацел газа претставува фабрички плетена и стерилна ресорптивна газа која е подготвена со контролирана оксидација на регенерирачка целулоза. Може да биде сошиена или пресечена без да се разреси. Бојата е бела до бледо жолта со дискретна арома на карамела. Стабилна е и може да се чува на собна температура. Со стоење може да настани слаба дисковорација, но тоа не ги менува нејзините особини.



Слика 33. *Surgicel* - Сорбацел газа

На располагање е во неколку димензии */1.25cm x 5cm; 2.5cm x 2.5cm; 5cm x 7.5cm; 5cm x 35cm; 7.5cm x 10cm; 10cm x 20cm; 15cm x 23cm/*. Откако ќе биде заситена /сатурирана/ со крв, бојата на сорбацел газата се менува во темна или кафеавкаста гелатинозна маса, која што учествува во формирање на коагулум.

Служи како средство за воспоставување на хемостаза во контролата на локалното крвавење. Правилно употребена, во минимални количини, *Surgicel* се апсорбира на местото на поставување, практички без ткивна реакција. Апсорпцијата зависи од неколку фактори: количината на употреба, сатурацијата со крв и ткивното лежиште. Во контекс на локалните хемостатски карактеристики, *Surgicel* има и *in vitro* бактерицидно дејство против голем број грам+ и грам- бактерии, вклучувајќи аероби и анароби. Но, *Surgicel* не претставува антимикробно средство на избор, аплицирано системски, со тераписка или превентивна цел.

Основната индикација е за контрола на капиларно, венско и артериско крвавење, кога подврзување или други конвенционални методи за контрола се без ефект. Се користи во многу хируршки гранки, а во оралната хирургија при екстракции, мултипни екстракции, алвеолопластика, гингивално крвавење, импакции, биопсии.

Не се користи за пополнување на големи коскени дефекти, при синус пластика, за конзервативен третман на ороандрална комуникација. Исто така не се користи во имплантологијата за корекција на коскени дефекти. Теоретски, постои можност за интерферирање во формирањето на коскениот калус при фрактури или при големи цисти. Ако се отвори, неупотребениот дел повторно не смее да се рестерилизира.

➤ **ФИБРИНСКО ЛЕПИЛО / *TachoComb®*** - производство на *NYCOMED Austria GmbH, Linz Austria* /слика 34/

Фибринското лепило *TachoComb®* претставува хемостатички впивачки хируршки завој, поточно сува мрежичка од колагенски влакна покриена со активна супстанца /фибринско лепило/.

Состав: 1 cm² од завојот *TachoComb®* со дебелина од 0.5 см содржи:

Колаген од припојниот мускул на коњ 1,3 - 2,0 mg покриен со:

▪ човечки фибриноген	4,3 - 6,7 mg
▪ говедски тромбин	1,5 - 2,5 IU
▪ говедски апротинин	0,055 - 0,087 Ph. Eur. U
▪ рибофлавин /за означување на покровната површина/	7 - 26 µg



Слика 34. *TachoComb®* -
фибринско лепило

Свойства, дејство и употреба: *TachoComb®* се употребува на одредено место како впивачки хемостатичен препарат. Во случај со раскрвавена рана состојките за коагулација на препараторот *TachoComb®* се растопуваат и предизвикуваат поврзување на површинскиот дел на препараторот со површинскиот дел на раната. При тоа, поврзувањето на тромбинот предизвикува сепарација на пептидите на фибриногенот. Настапува полимеризација на мономерите од фибринот /слично како кај двокомпонентните лепила/. Ковалентно поврзаното засираување се разлага поспоро отколку во нормални околности.

Во состав на препараторот има инактиватор на плазминот /апротинин/ кој ја зголемува стабилноста на процесот на фибринолиза. Состојките на *TachoComb®* се разградуваат ензимски во тек на 3 - 6 недели.

TachoComb® е на располагање во две димензии /3cm x 2.5cm x 0.5cm и 10cm x 4.5cm x 0.5cm/. Од гледна точка на начинот на производство и методот на стерилизација *TachoComb®* не содржи патогени материји. Се користи во многу хируршки гранки. Пред апликација, раната треба добро да се исчисти. При допир на колагенот со крв или секрет *TachoComb®* може да се залепи за инструментите и хируршките ракавици. Оваа појава може да се избегне со намокрување на ракавиците и инструментите со физиолошки раствор. Повторно стерилизирање е невозможно.

➤ ТРАНЕКСЕМИЧНА КИСЕЛИНА / *TRANSAMIN® - Tranexamic Acid* - производство на *DIICHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.*, Tokyo, Japan, дистрибуција *HELP A.B.E.E.* Атина, Грција /слика 35/.



Слика 35. Транексемична киселина

Хемиски претставува, транс - 4 - аминометил/ циклохексанкарбоксилна киселина / $C_8H_{15}NO_2$ /, молекулска тежина 157,2. Претставува бел кристален прашак, без мирис. Лесно се раствара во вода и глацијална оцетна киселина, а делумно е нерастворлива во алкохол и етер. Хемиски е стабилна, не е хидроскопна. Како 5% раствор во вода има pH од 6.5 до 8.

Транексемичната киселина, аминокапронската киселина и аминометилбензоичната киселина се структурно слични и претставуваат група на синтетски средства со антифибринолитичко дејство. Нивната примарна активност е блокирање на врските на плазминоген и плазмин со фибрин, со што се превенира растварањето на хемостатскиот чеп.

Транексемичната киселина е антифибринолитичко средство со употреба главно во третманот и профилакса на кревавења поврзани со екцесивна фибринолиза. Може да се ординара перорално, интравенски /со споро аплицирање/ и со континуирана инфузија / caps. 250mg, amp. 500mg /. Наоѓа употреба за контрола на кревавење при многу состојби во хирургијата, при операции на срце, црн и бел дроб, желудник, простата, во гинекологијата /цервикална конизација, менорагии/, епистакси и др.

Основното дејство е антihеморагично, но има и хемостатско, антиалергично и антифлеботомично. Може да се користи локално, 5% раствор на транексемична киселина, како водичка за плакнење на устата, при стекнати и вродени дефицити на фактори на коагулација.

Кај третите подгрупи од четирите испитувани групи се користеше 5% транексемична киселина, во облик на раствор за испирање на устата, во тек и на крај на интервенцијата. Потоа му се препорачуваше на пациентот да испира четири пати по десетина минути во тек на истиот ден по интервенцијата и во тек на следните пет дена.

6. Контролните прегледи опфатија:

6.1. Извршување на општ контролен преглед од аспект на присуство и отсуство на можни компликации од анестезија /едем и хематом/, потоа, компликации по

екстракција и компликации по оперативна интервенција /болка, едем, хематом, тризмус, алвеолит, останато/,

6.2. Извршување на посебен контролен преглед од аспект на продолжено хируршко крвавење.

Ефектот од аплицираните локални хемостатски процедури беше проследен во првиот /по 24 часа/, вториот /по 48 часа/, седмиот /кога беа отстранети конците/ и десетиот ден.

За контрола на ефикасноста од применетите методи за локална хемостаза воспоставен е индекс на крвавење, формиран врз основа на прецизен клинички преглед и деталната анамнеза од посторалнохируршкиот период.

Индексот на крвавење¹¹⁸ се определи врз основа на следниве критериуми:

- 0** - без знаци за крвавење,
- 1** - знаци на првично, минимално крвавење,
- 2** - минимално свежо крвавење,
- 3** - обилно свежо крвавење.

Вредност на индекс **0** беше утврдена кога пациентот немаше крвавење. Исто така овој степен константиран е кога при контролните прегледи не можеше да се воочат знаци за крвавење во вид на траги од коагулум на соседните заби, околните ткива или од ивиците на раната и хируршките шевови. Претставувше состојба без крвавење.

Индексот **1** е определен кај пациенти кои имаа знаци на првично, минимално продолжено крвавење, кое прекинуваше со површна тампонада (апликација на газа преку екстракционата рана). Кога при клиничкиот преглед се утврди: забележливи остатоци и траги од коагулум на соседните заби и околната слузница, или на ивиците од раната и хируршките шевови, се определуваше истата нумеричка вредност.

Вредност на индекс **2** се регистрира кај пациенти кај кои покрај сите претходни знаци /траги од коагулумот/ имаа и симптом на крвавење во тек на самиот преглед, коешто се манифестираше со пребојување на плунката /сукрвица/, или постоеше свежо крвавење од екстракциската рана.

Индекс **3** е определен при постоење на јасно свежо крвавење, клинички евидентно, и како продолжено крвавење, кое не можеше да се контролира или да биде сопрено со аплицирање на површна тампонада /газа/ преку екстракциската или оперативната рана.

Индексот на крвавење беше определен при секој контролен преглед кај сите испитаници.

Како ефикасен метод на локална хемостаза го прифативме оној кој при секој контролен преглед имаше утврден индекс на кравење од 0, 1 и 2. Доколку при било кој контролен преглед се утврди индекс на кравење 3, постапката на хемостаза се повторуваше со примена на дополнителни мерки и по потреба се изведуваше консултација со надлежниот лекар.

Ако имаше потреба ќе се ординираше системски антифибринолитик или витамин К. Овие пациенти се издвојуваа како испитаници кај кои употребата на мерките за локална хемостаза не се ефикасни во спречување на посторалнохируршкото кравење.

6.3. Посебен контролен преглед, од аспект на можни тромбоемболични испади, беше извршен во првиот ден, вториот, седмиот и десетиот ден, преку утврдување на можен:

- рецидив на тромбоза на длабоките вени,
- акутен инфаркт на миокард,
- пулмонална емболија или CVI.

7. Статистичката обработка на податоци од испитувањето

Во тек на проучувањето, собраните податоци статистички беа обработени со помош на следните статистички методи:

7.1. Статистичките серии според сите дефинирани варијабли од интерес прикажани се табеларно и графички.

7.2. Анализа на структурата на атрибутивните статистичките серии беше направена со помош на *кофициенти на односи и пропорции*.

7.3. Анализа на структурата на нумеричките статистичките серии беше направена со помош на *мерките на централна тенденција /просек/ и мерките на дисперзија /стандардна девијација/*.

7.4. Одредени се *проценти на структура*.

7.5. Тестирање на значајноста на разликите меѓу две аритметички средини, односно пропорции беше направено со *Student - овиот t - тест за зависни и независни примероци*.

7.6. Тестирање на значајноста на разликите меѓу три и повеќе аритметички средини беше работено со *Анализа на варијанса /ANOVA/*.

7.7. Тестирање на значајност на разлики помеѓу три и повеќе скорови /рангови/ кај атрибутивните варијабли беше направено со *Kruskal - Wallis - ов тест /тест на сума на рангови/*.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати од податоците од анамнезата и клиничкиот преглед

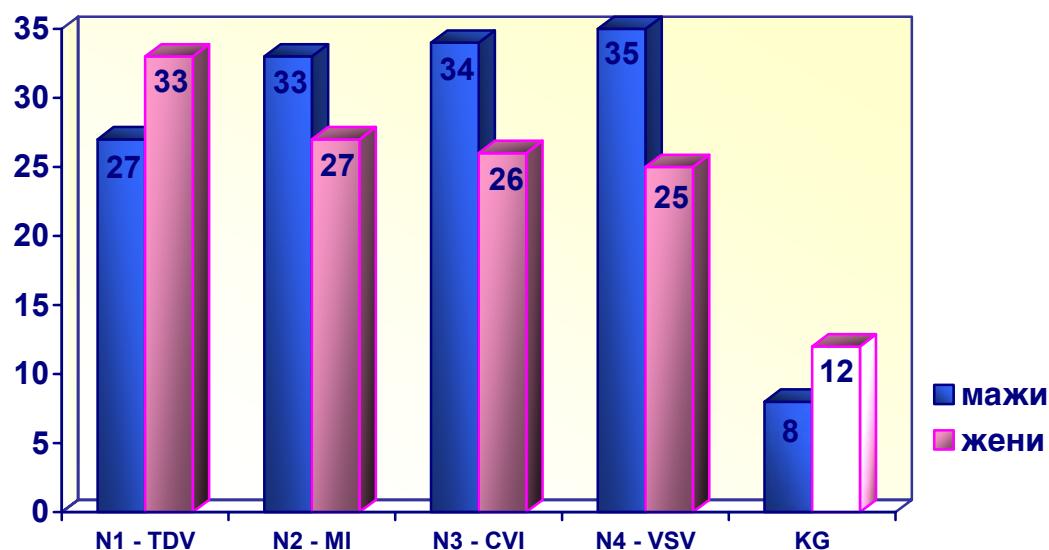
Анализа на структура на истражувачкиот примерок /пол и возраст/

Во студијата се анализирани пет испитувани групи со вкупно 260 испитаници.

На табела 1 и графикон 1 прикажана е структурата на истражувачкиот примерок според испитуваните групи. Првата испитувана група (N1) со тромбоза на длабоките вени (**TDV**) и контролна група (**KG**) содржат повеќе испитаници од женски пол (55% и 60%) во однос на машкиот пол (45% и 40%). Во втората група (N2) со прележан миокардијален (**MI**), третата испитувана група (N3) со прележан цереброваскуларен инсулт (**CVI**) и четвртата испитувана група (N4) со вградени вештачки срцеви валвули (**VSV**) позастапени се испитаници од машкиот пол (55%, 57%, 58%) во однос на женскиот пол (45%, 43%, 42%).

Табела бр. 1. Дистрибуција на испитуваните групи според пол

ПОЛ	мажи	жене	вкупно
N1 (TDV)	27 (45%)	33 (55%)	60 (100%)
N2 (MI)	33 (55%)	27 (45%)	60 (100%)
N3 (CVI)	34 (57%)	26 (43%)	60 (100%)
N4 (VSV)	35 (58%)	25 (42%)	60 (100%)
KG	8 (40%)	12 (60%)	20 (100%)
вкупно	137	123	260



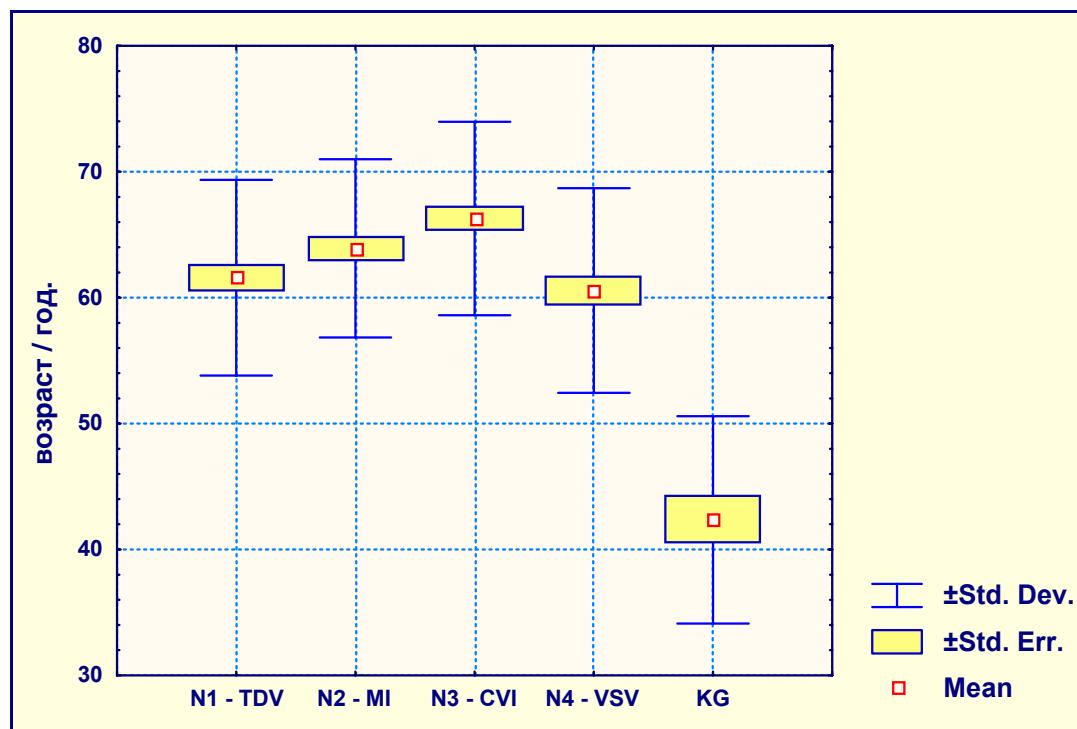
Графикон бр. 1. Дистрибуција на испитуваните групи според пол

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу петте испитувани групи нема статистички значајни разлики во однос на полот ($H = 4.59$ $p = 0.332$) /Табела бр. 1 и Графикон бр. 1/.

Табела бр. 2. Средни вредности на возраст /години/ кај испитуваните групи

ВОЗРАСТ	просечна возраст /години/	стандардна девијација
N1 (TDV)	61.6	7.8
N2 (MI)	63.9	7.0
N3 (CVI)	66.3	7.7
N4 (VSV)	60.6	8.1
KG	42.8	8.2

Анализата на варијанса (ANOVA) покажа дека постојат статистички значајни разлики помеѓу петте испитувани групи во однос на возрастта на испитаниците ($F = 35.44$ $p = 0.00001$), /Табела бр. 2, Табела бр. 3 и Графикон бр. 2/.



Графикон бр. 2. Средни вредности на возраста /години/ кај испитуваните групи

Tukey honest significant difference (HSD) test ги покажува разликите на просечните вредности на возраста помеѓу сите испитувани групи поединечно /Табела бр. 3/.

Табела бр. 3. Разлики на просечни вредности на возраста меѓу испитуваните групи - Tukey (HSD) тест

ИСПИТУВАНА ГРУПА	Tukey (HSD) test
N1 и N2	p = 0.4604
N1 и N3	p = 0.0075 *
N1 и N4	p = 0.9514
N1 и KG	p = 0.000017 *
N2 и N3	p = 0.4455
N2 и N4	p = 0.1207
N2 и KG	p = 0.000017 *
N3 и N4	p = 0.00048 *
N3 и KG	p = 0.000017 *
N4 и KG	p = 0.000017 *

* статистички сигнификантни разлики

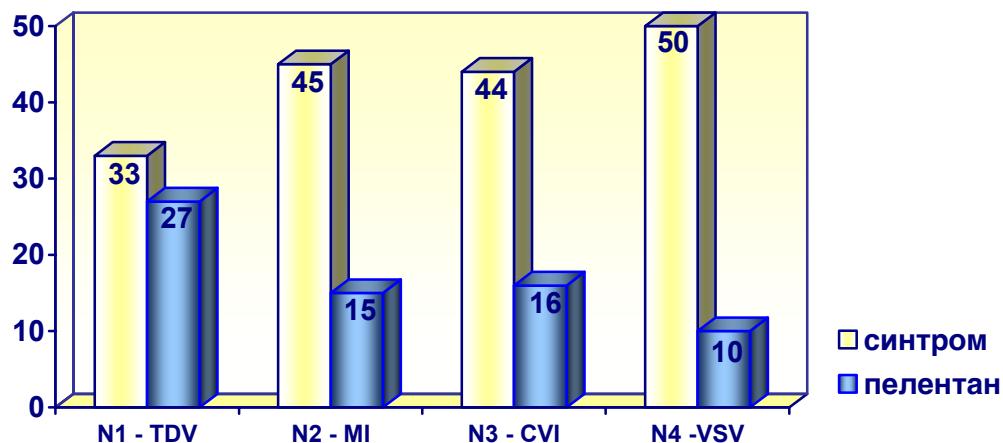
Анализа на истражувачкиот примерок според лекот за антикоагулантна терапија и изминато време под терапијата

Во сите испитувани групи поголем е бројот на испитаници (172) кои употребуваат синтром, а помалку се оние со пелентан (68).

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу четирите испитувани групи постојат статистички значајни разлики во однос на видот на лекот за орална антикоагулантна терапија ($H = 12.587$ $p = 0.0056$). Разликите се статистички значајни помеѓу N1 и N4 за $p = 0.0438$, додека помеѓу другите групи разликите не се значајни ($p > 0.05$) /Табела бр. 4 и Графикон бр. 3/.

Табела бр. 4. Дистрибуција на испитаниците од четирите испитувани групи според орална антикоагулантна терапија

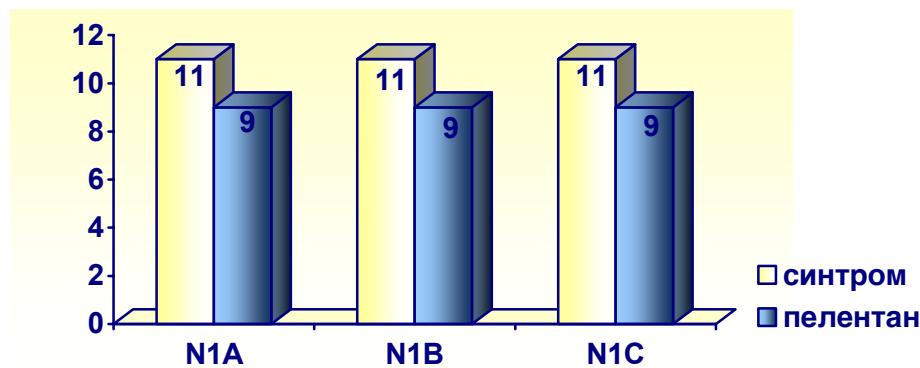
вид на ОАК	sintrom	pelentan	вкупно
N1 (TDV)	33 (55%)	27 (45%)	60 (100%)
N2 (MI)	45 (75%)	15 (25%)	60 (100%)
N3 (CVI)	44 (73%)	16 (27%)	60 (100%)
N4 (VSV)	50 (83%)	10 (17%)	60 (100%)
вкупно	172	68	240



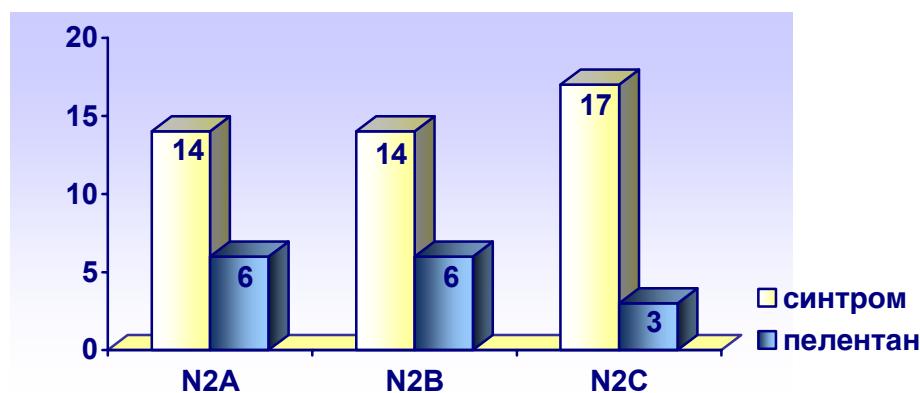
Графикон бр. 3. Дистрибуција на испитаниците според орална антикоагулантна терапија

Табела бр. 5. Дистрибуција на испитаниците од испитуваната група по подгрупи според орална антикоагулантна терапија

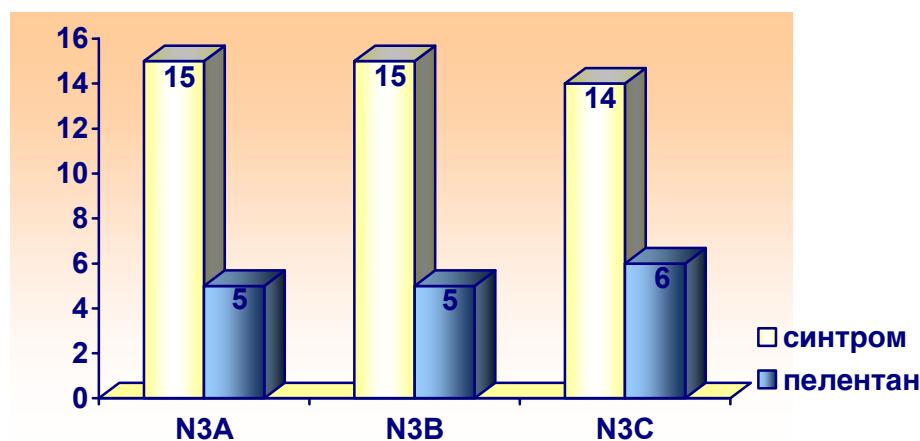
група N1 (DVT) со подгрупи	sintrom	pelentan	вкупно
N1A	11 (55%)	9 (45%)	20 (100%)
N1B	11 (55%)	9 (45%)	20 (100%)
N1C	11 (55%)	9 (45%)	20 (100%)
вкупно	33	27	60
група N2 (MI) со подгрупи	sintrom	pelentan	вкупно
N2A	14 (70%)	6 (30%)	20 (100%)
N2B	14 (70%)	6 (30%)	20 (100%)
N2C	17 (85%)	3 (15%)	20 (100%)
вкупно	45	15	60
група N3 (CVI) со подгрупи	sintrom	pelentan	вкупно
N3A	15 (75%)	5 (25%)	20 (100%)
N3B	15 (75%)	5 (25%)	20 (100%)
N3C	14 (70%)	6 (30%)	20 (100%)
вкупно	44	16	60
група N4 (VSV) со подгрупи	sintrom	pelentan	вкупно
N4A	16 (80%)	4 (20%)	20 (100%)
N4B	15 (75%)	5 (25%)	20 (100%)
N4C	19 (95%)	1 (5%)	20 (100%)
вкупно	50	10	60



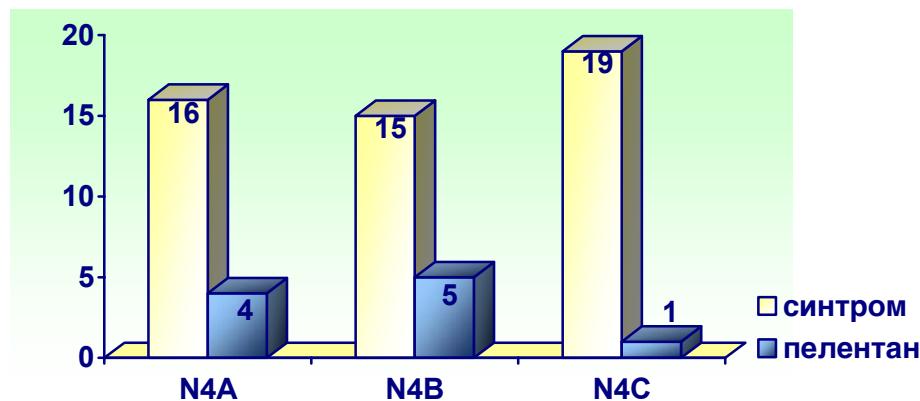
Графикон бр. 4. Дистрибуција на испитаниците од прва испитувана група (TDV) по подгрупи според орална антикоагулантна терапија



Графикон бр. 5. Дистрибуција на испитаниците од втора испитувана група (MI) по подгрупи според орална антикоагулантна терапија



Графикон бр. 6. Дистрибуција на испитаниците од трета испитувана група (CVI) по подгрупи според орална антикоагулантна терапија



Графикон бр. 7. Дистрибуција на испитаниците од четврта испитувана група (VSV) по подгрупи според орална антикоагулантна терапија

Во подгрупите од првата испитувана група (N1) со TDV сосема е идентичен бројот на испитаници кои употребуваат синтром, односно пелентан (Kruskal-Wallis-ов тест на сума на рангови, $H = 0.00$ $p = 1.0$) /Табела бр. 5 и Графикон бр. 4/.

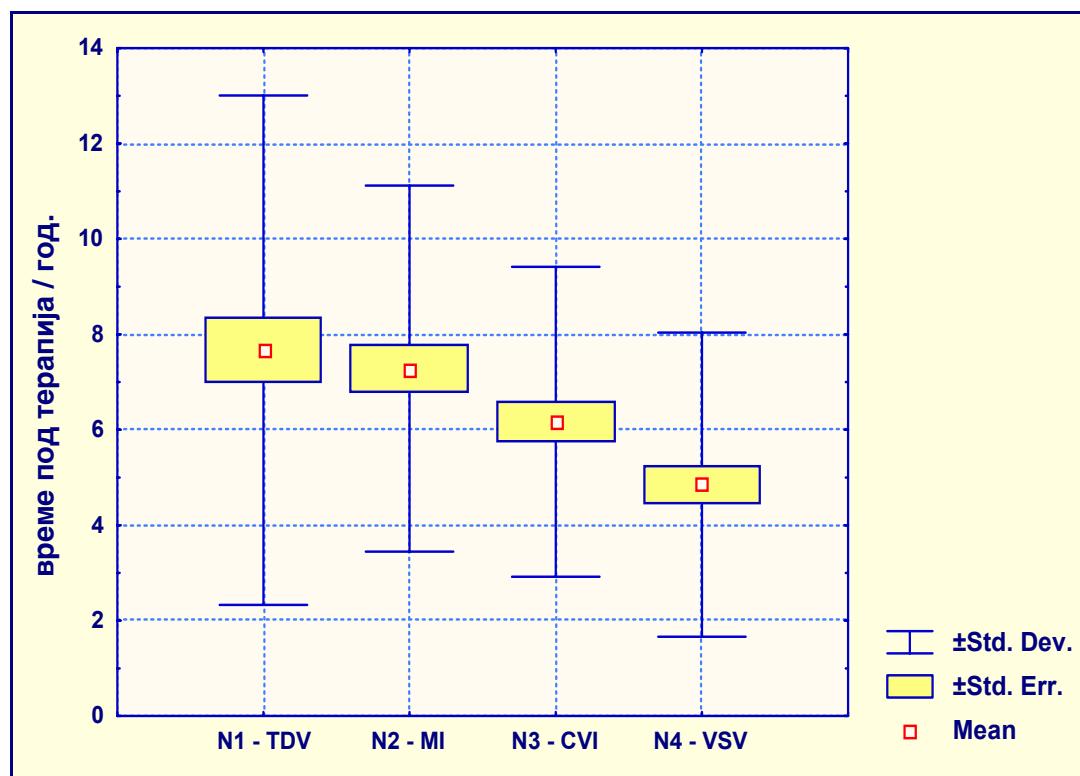
Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека не постојат статистички значајни разлики во однос на употребата на видот на оралната антикоагулантна терапија:

- помеѓу трите подгрупи на втората испитувана група (N2) со MI ($H = 1.573$ $p = 0.455$) прикажано на Табела бр. 5 и Графикон бр. 5.
- помеѓу трите подгрупи на третата испитувана група (N3) со CVI ($H = 0.167$ $p = 0.919$) прикажано на Табела бр. 5 и Графикон бр. 6.
- помеѓу трите подгрупи на четвртата испитувана група (N4) со VSV ($H = 3.068$ $p = 0.216$) прикажано на Табела бр. 5 и Графикон бр. 7.

Анализата на варијанса (ANOVA) покажа дека постојат статистички значајни разлики помеѓу испитувани групи во однос на времетраењето на ОАТ во години ($F = 6.017$ $p = 0.000576$) прикажано на Табела бр. 6 и Графикон бр. 8.

Табела бр. 6. Средни вредности на времетраење на ОАТ во години кај четирите испитувани групи

време под Th со ОАК	просечно време /години/	стандардна девијација
N1 (TDV)	7.7	5.3
N2 (MI)	7.3	3.8
N3 (CVI)	6.2	3.2
N4 (VSV)	4.9	3.2



Графикон бр. 8. Средни вредности на времетраење на ОАТ во години кај четирите испитувани групи

Tukey honest significant difference (HSD) тест ги покажува разликите на просечните вредности на времетраењето со ОАТ помеѓу четирите испитувани групи поединечно /Табела бр. 7/.

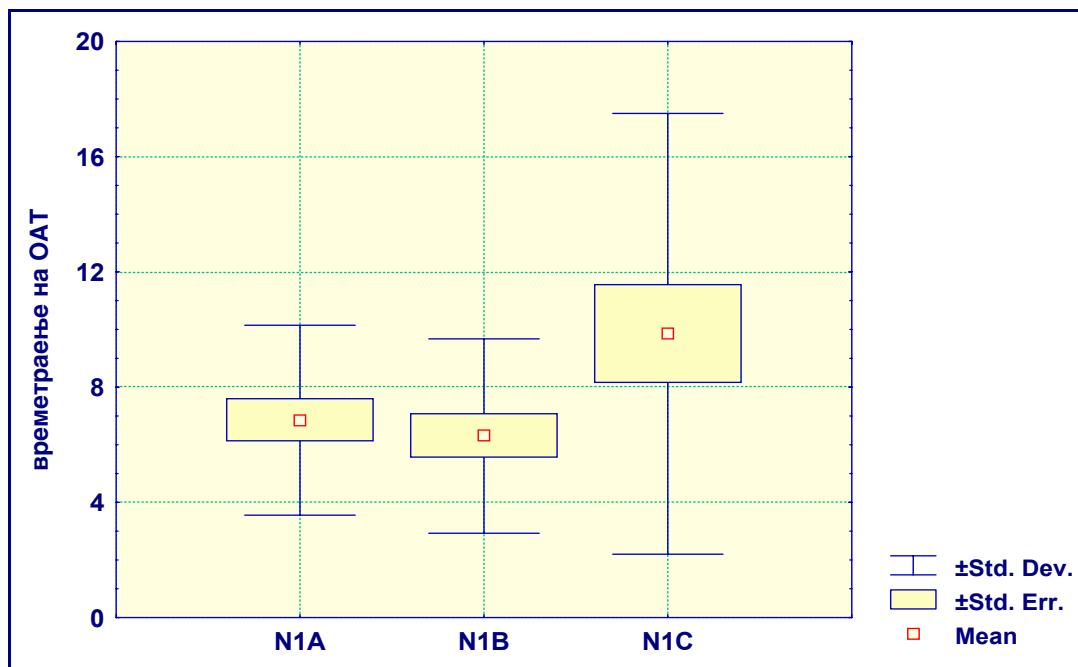
Табела бр. 7. Разлики на просечни вредности на времетраењето со ОАТ меѓу четирите испитуваните групи поединечно - Tukey (HSD) тест

ИСПИТУВАНА ГРУПА	Tukey (HSD) test
N1 и N2	p = 0.9530
N1 и N3	p = 0.1680
N1 и N4	p = 0.000678*
N2 и N3	p = 0.4194
N2 и N4	p = 0.00475*
N3 и N4	p = 0.2713

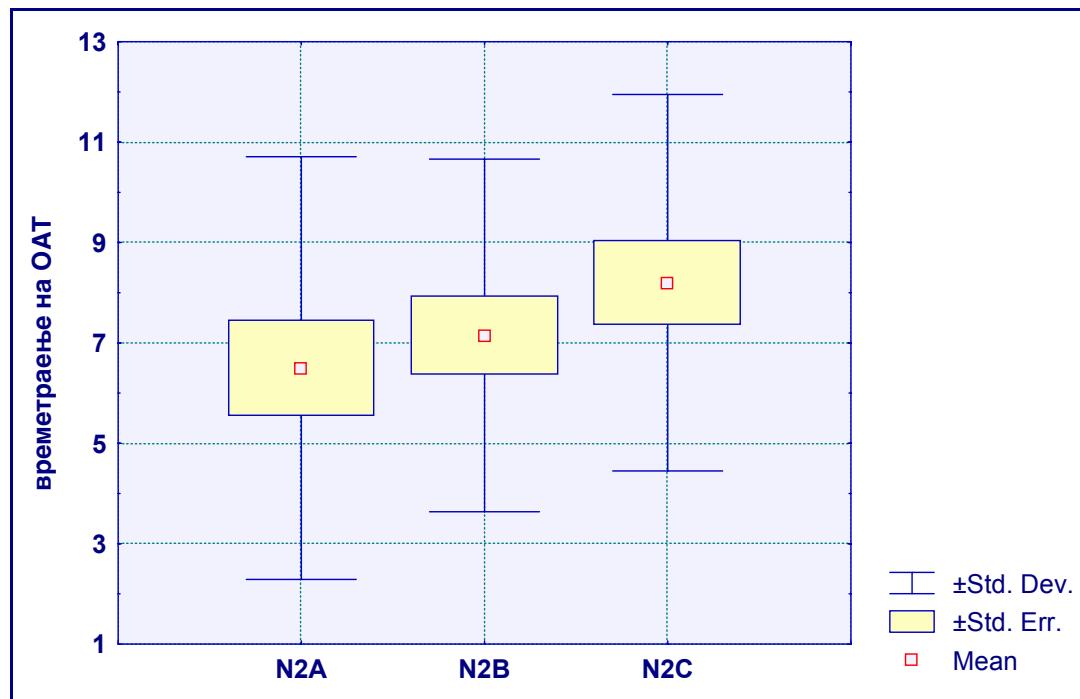
* статистички сигнificantни разлики

Табела бр. 8. Средни вредности на времетраење на ОАТ во години кај подгрупите од четирите испитувана група

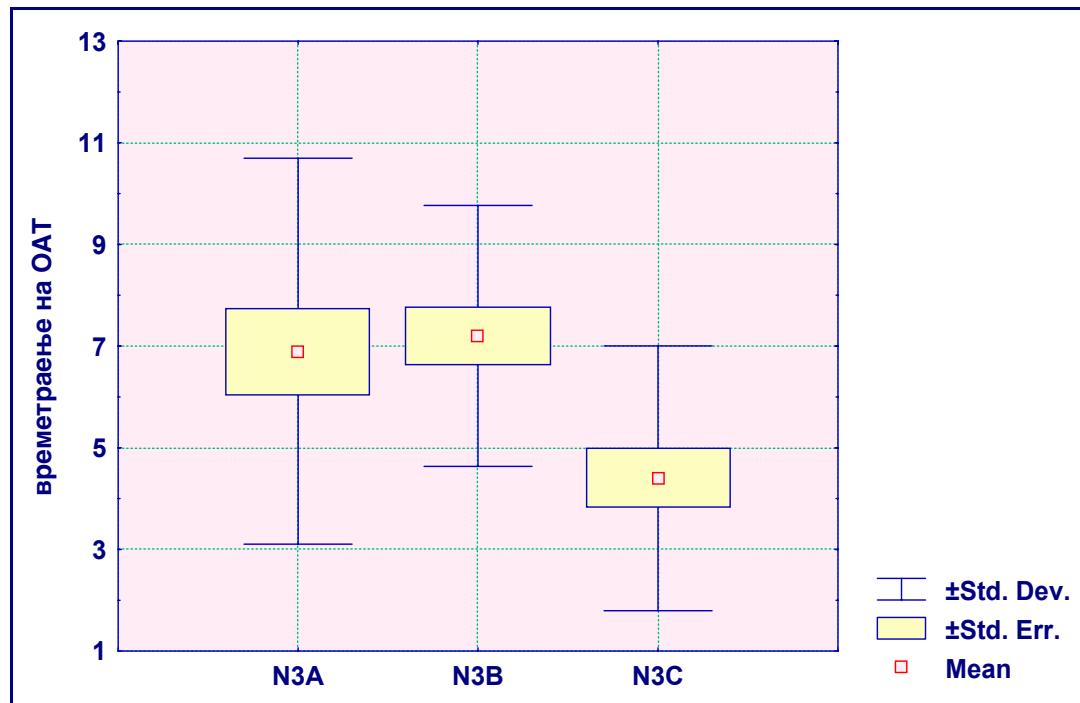
група N1 (TDV) со подгрупи	просечно времетраење /год./	стандардна девијација
N1A	6.9	3.3
N1B	6.3	3.4
N1C	9.8	7.6
група N2 (MI) со подгрупи	просечно времетраење /год./	стандардна девијација
N2A	6.5	4.2
N2B	7.2	3.5
N2C	8.2	3.7
група N3 (CVI) со подгрупи	просечно времетраење /год./	стандардна девијација
N3A	6.9	3.8
N3B	7.2	2.5
N3C	4.4	2.6
група N4 (VSV) со подгрупи	просечно времетраење /год./	стандардна девијација
N4A	5.1	3.0
N4B	4.4	2.9
N4C	5.1	3.6



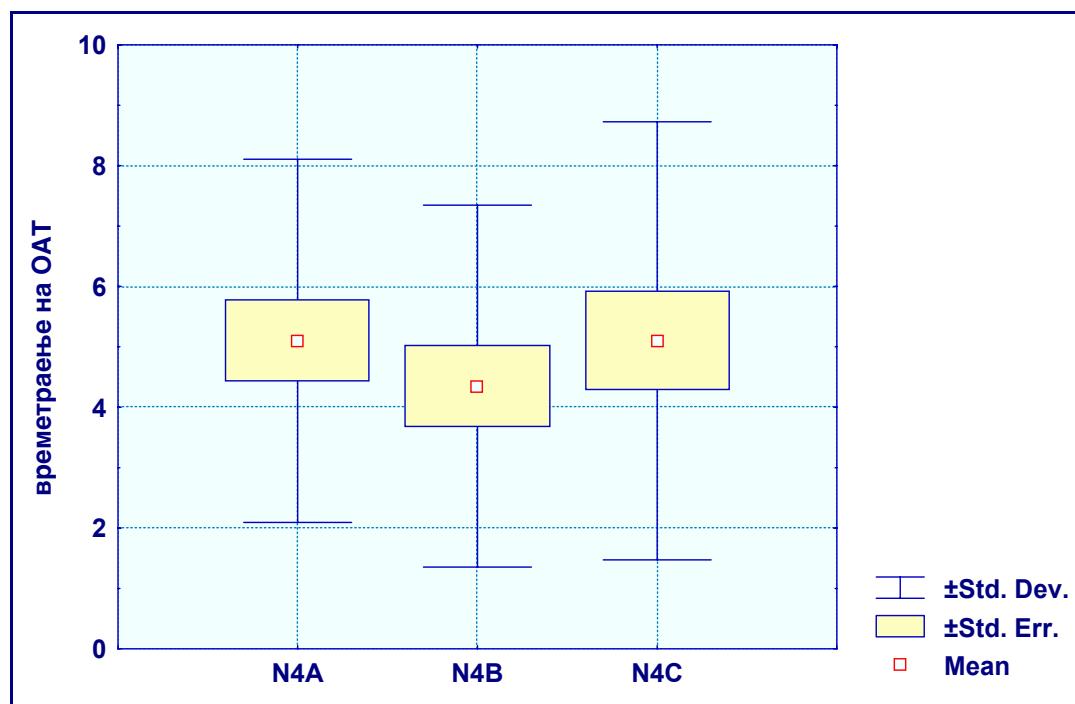
Графикон бр. 9. Средни вредности на времетраење на ОАТ во години кај подгрупите од прва испитувана група (N1) со TDV



Графикон бр. 10. Средни вредности на времетраење на ОАТ во години кај подгрупите од втора испитувана група (N2) со MI



Графикон бр. 11. Средни вредности на времетраење на ОАТ во години кај подгрупите од трета испитувана група (N3) со CVI



Графикон бр. 12. Средни вредности на времетраење на ОАТ во години кај подгрупите од четврта испитувана група (N4) со VSV

Анализата на варијанса (ANOVA) покажа дека не постојат статистички значајни разлики во однос на времетраење на ОАТ во години помеѓу:

- подгрупите од првата испитувана групи (TDV), прикажано на Табела бр. 8 и Графикон бр. 9 ($F = 2.710$ $p = 0.0750$).
- подгрупите од втората испитувана групи (MI), прикажано на Табела бр. 8 и Графикон бр. 10 ($F = 1.00$ $p = 0.3741$).
- подгрупите од четвртата испитувана групи (VSV) прикажано на Табела бр. 8 и Графикон бр. 12 ($F = 0.361$ $p = 0.698$).

Анализата на варијанса покажа дека постојат статистички значајни разлики помеѓу подгрупите од третата испитувана група (CVI) во однос на времетраење на ОАТ во години ($F = 5.104$ $p = 0.0091$), прикажано на Табела бр. 8 и Графикон бр. 11/.

Табела бр. 9. Разлики на просечните вредности на времетраењето со ОАТ помеѓу подгрупи од трета група (CVI) поединечно - Tukey (HSD) test

N3 - CVI (ТРЕТА ИСПИТУВАНА ГРУПА)	Tukey (HSD) test
N3A и N3B	$p = 0.9479$
N3A и N3C	$p = 0.0315^*$
N3B и N3C	$p = 0.0141^*$

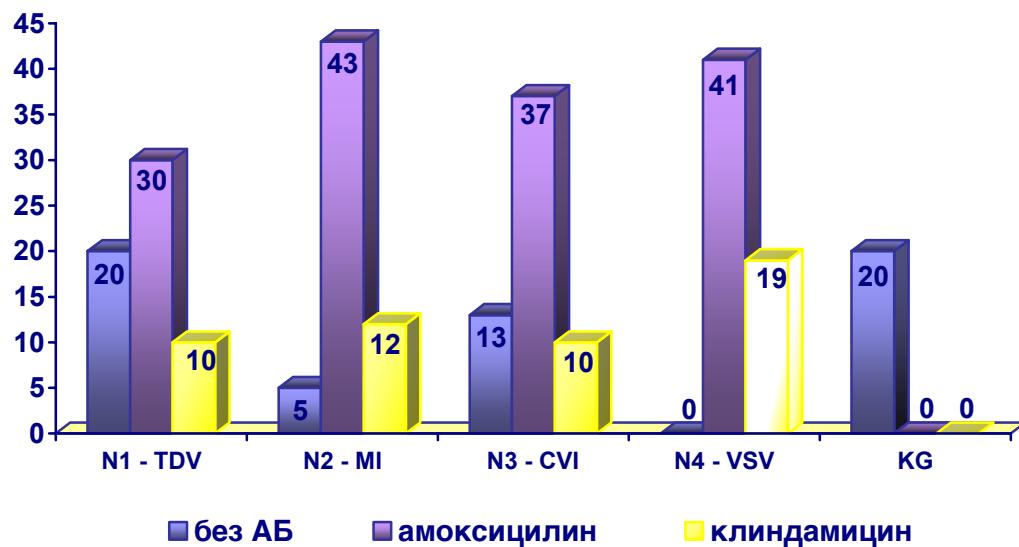
* статистички сигнificantни разлики

Tukey honest significant difference (HSD) test ги покажува разликите на просечните вредности на времетраењето со ОАТ помеѓу трите подгрупи од третата испитувана група (CVI) поединечно /Табела бр. 9/.

Анализа на истражувачкиот примерок според видот на антибиотска терапија

Табела бр. 10. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според видот на антибиотската терапија

антибиотска терапија	без антибиотик	амоксицилин	клиндамицин	вкупно
N1 (TDV)	20 (33%)	30 (50%)	10 (17%)	60 (100%)
N2 (MI)	5 8%	43 (72%)	12 (20%)	60 (100%)
N3 (CVI)	13 (21%)	37 (62%)	10 (17%)	60 (100%)
N4 (VSV)	0	41 (68%)	19 (32%)	60 (100%)
KG	20 (100%)	0	0	20 (100%)
вкупно	58	151	51	260



Графикон бр. 13. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според видот на антибиотската терапија

Сите испитаници од KG беа без антибиотска терапија (АБ).

Во четирите испитувани групи поголем е бројот на испитаници кои беа под терапија со amoxicillini, а помалку оние со clindamycine. Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека меѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на антибиотската терапија ($H = 66.763 \quad p = 0.00001$). Разликите се статистички значајни помеѓу KG и сите останати групи за $p = 0.00001$,

како и помеѓу N1 (TDV) и N4 (VSV) за $p = 0.0027$, додека меѓу другите групи разликите не се значајни ($p > 0.05$), /Табела бр. 10 и Графикон бр. 13/.

Табела бр. 11. Дистрибуција на испитаниците од трите подгрупи на четирите испитувани група според видот на антибиотската терапија

група N1 (TDV) со подгрупи	без антибиотик	амоксицилин	клиндамицин	вкупно
N1A	6 (30%)	11(55%)	3 (15%)	20 (100%)
N1B	8 (40%)	8 (40%)	4 (20%)	20 (100%)
N1C	6 (30%)	11(55%)	3 (15%)	20 (100%)
вкупно	20	30	10	60
група N2 (MI) со подгрупи	без антибиотик	амоксицилин	клиндамицин	вкупно
N2A	3 (15%)	13 (65%)	4 (20%)	20 (100%)
N2B	1 (5%)	14 (70%)	5 (25%)	20 (100%)
N2C	1 (5%)	16 (80%)	3 (15%)	20 (100%)
вкупно	5	43	12	60
група N3 (CVI) со подгрупи	без антибиотик	амоксицилин	клиндамицин	вкупно
N3A	4 (20%)	13 (65%)	3 (15%)	20 (100%)
N3B	6 (30%)	11 (55%)	3 (15%)	20 (100%)
N3C	3 (15%)	13 (65%)	4 (20%)	20 (100%)
вкупно	13	37	10	60
група N4 (VSV) со подгрупи	без антибиотик	амоксицилин	клиндамицин	вкупно
N4A	0	14 (70%)	6 (30%)	20 (100%)
N4B	0	13 (65%)	7 (35%)	20 (100%)
N4C	0	14 (70%)	6 (30%)	20 (100%)
вкупно	0	41	19	60

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитаниците од подгрупите на четирите испитувани групи во однос на антибиотската терапија на која се поставени, и тоа:

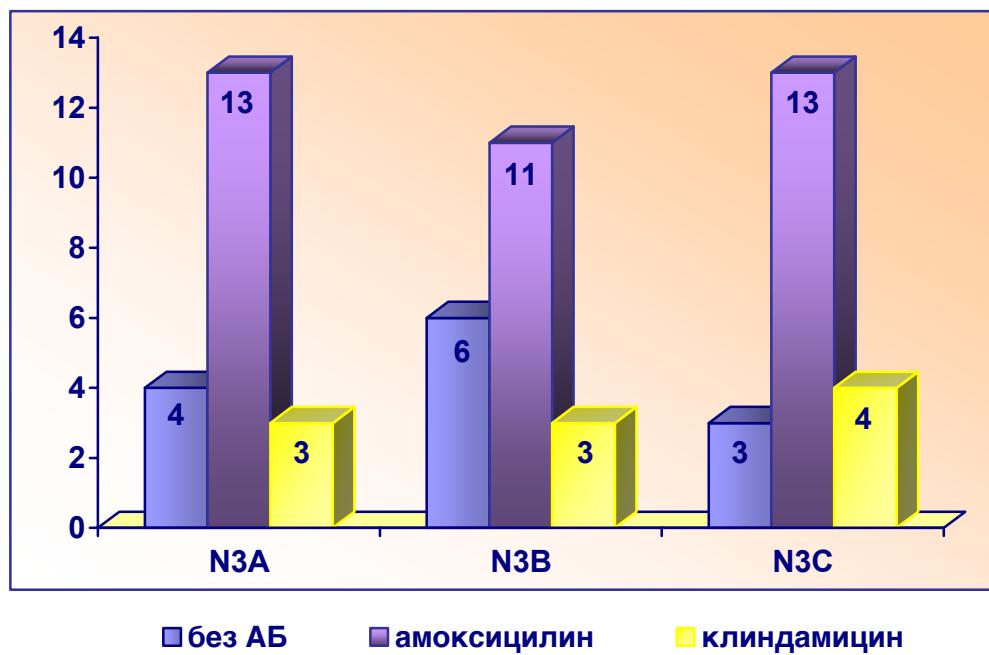
- меѓу подгрупите на првата група (N1) со TDV се доби резултат ($H = 0.118$ $p = 0.943$) прикажан на Табела бр. 11 и Графикон бр. 14.
- меѓу подгрупите на втората испитувана група (N2) со MI се доби резултат ($H = 0.802$, $p = 0.669$) прикажан на Табела бр. 11 и Графикон бр. 15.
- меѓу подгрупите на третата испитувана група (N3) со CVI се доби резултат ($H = 1.059$ $p = 0.589$) прикажан на Табела бр. 11 и Графикон бр. 16.
- меѓу подгрупите на четвртата испитувана група (N4) со VSV се доби резултат ($H = 0.151$ $p = 0.927$) прикажан на Табела бр. 11 и Графикон бр. 17.



Графикон бр. 14. Дистрибуција на испитаниците од трите подгрупи на првата група (N1) со TDV според видот на антибиотската терапија



Графикон бр. 15. Дистрибуција на испитаниците од трите подгрупи на втората група (N2) со MI според видот на антибиотската терапија



Графикон бр. 16. Дистрибуција на испитаниците од трите подгрупи на третата група (N3) со CVI според видот на антибиотската терапија



Графикон бр. 17. Дистрибуција на испитаниците од трите подгрупи на четвртата група (N4) со VSV според видот на антибиотската терапија

Анализа на истражувачкиот примерок според други фактори за ризик од крвавење

Табела бр. 12. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според други фактори за ризик од крвавење

др. фактори за ризик од крвавење	без др. лекови	aspirin	други лекови	вкупно
N1 (TDV)	45 (75%)	12 (20%)	3 (5%)	60 (100%)
N2 (MI)	23 (38%)	26 (43%)	11 (19%)	60 (100%)
N3 (CVI)	20 (33%)	26 (43%)	14 (24%)	60 (100%)
N4 (VSV)	22 (37%)	25 (42%)	13 (21%)	60 (100%)
KG	20 (100%)	0	0	20 (100%)
вкупно	130	89	41	260



Графикон бр. 18. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според други фактори за ризик од крвавење

Сите испитаници од KG беа без други фактори за ризик од крвавење (без лекови).

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на другите фактори за ризик од крвавење ($H = 46.92 \ p = 0.00001$), прикажан на Табела бр. 12 и Графикон бр. 18.

На табела бр. 13 дадени се разликите во однос на другите фактори за ризик од крвавење помеѓу сите испитувани групи поединечно.

Табела бр. 13. Разлики во однос на другите фактори (лекови) за ризик од крвавење меѓу сите испитувани групи поединечно

ИСПИТУВАНА ГРУПА	Multiple Comparisons p values
N1 и N2	p = 0.00377*
N1 и N3	p = 0.000278*
N1 и N4	p = 0.00119*
N1 и KG	p = 1.0
N2 и N3	p = 1.0
N2 и N4	p = 1.0
N2 и KG	p = 0.000429*
N3 и N4	p = 1.0
N3 и KG	p = 0.000056*
N4 И KG	p = 0.000173*

* статистички сигнificantни разлики

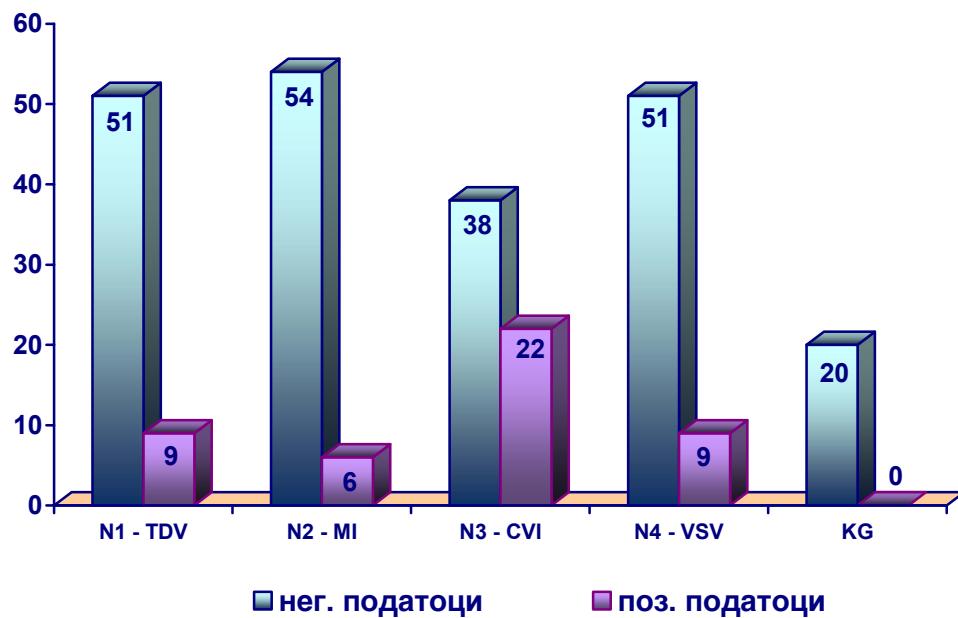
Табела бр. 14. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според податоци за крвавење по екстракција

анамн. податоци за крвавење по екстр.	негативни податоци	позитивни податоци	вкупно
N1 (DVT)	51(85%)	9(15%)	60(100%)
N2 (MI)	54(90%)	6(10%)	60(100%)
N3 (CVI)	38(63%)	22(37%)	60(100%)
N4 (VSV)	51(85%)	9(15%)	60(100%)
KG	20(100%)	0	20(100%)
вкупно	214	46	260

Сите испитаници од KG беа без други искуства во однос на крвавењето по екстракција на заб претходно.

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на податоците за претходни искуства за крвавење по екстракција ($H = 23.192$ $p = 0.0001$).

Претходни искуства со крвавење по екстракција на заб во најголем процент потврдија испитаниците од третата испитувана група со CVI, прикажано на Табела бр. 14 и Графикон бр. 19.



Графикон бр. 19. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според претходни искуства со крвавење по екстракција

На табела бр. 15 се дадени разликите во однос на податоците за претходни искуства со крвавење по екстракција на заб помеѓу сите испитувани групи поединечно.

Табела бр. 15. Разлики според претходни искуства со крвавење по екстракција помеѓу сите испитувани групи поединечно

ИСПИТУВАНА ГРУПА	Multiple Comparisons <i>p values</i>
N1 и N2	<i>p</i> = 1.0
N1 и N3	<i>p</i> = 0.0330*
N1 и N4	<i>p</i> = 1.0
N1 и KG	<i>p</i> = 0.923
N2 и N3	<i>p</i> = 0.0293*
N2 и N4	<i>p</i> = 1.0
N2 и KG	<i>p</i> = 0.976
N3 и N4	<i>p</i> = 0.0330*
N3 и KG	<i>p</i> = 0.0125*
N4 и KG	<i>p</i> = 0.923

* статистички сигнификантни разлики

Анализа на стоматолошките дијагнози и ургентност на терапијата

Табела бр. 16. Дистрибуција на испитаниците од првата испитувана група (N1) со TDV според стоматолошка дијагноза

СТОМАТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА	број на испитаници (A)	проценти (%)
пулпитис	0	0
гангренозен корен	6	10.0
хроничен пародонтитис	27	45.0
цистра	4	6.7
АОИ /акут. одонтогена инф./	1	1.7
пародонтопатија	9	15.0
заостанат корен	1	1.7
импактиран заб	6	10.0
егзостози	1	1.7
останато	1	1.7
гангренозен корен, хроничен пародонтитис, циста	1	1.7
хроничен пародонтитис, цистра	1	1.7
гангренозен корен, хроничен пародонтитис	1	1.7
пулпит, гангренозен корен	1	1.7

Табела бр. 17. Дистрибуција на испитаниците од втората испитувана група (N2) со MI според стоматолошка дијагноза

СТОМАТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА	број на испитаници (A)	проценти (%)
пулпитис	3	5.0
гангренозен корен	15	25.0
хроничен пародонтитис	24	40.0
цистра	3	5.0
АОИ /акут. одонтогена инф./	0	0
пародонтопатија	6	10.0
заостанат корен	0	0
импактиран заб	3	5.0
егзостози	0	0
останато	0	0
гангренозен корен, хроничен пародонтитис,	3	5.0
хроничен пародонтитис, заостанат корен	1	1.7
хроничен пародонтитис, импактиран заб	1	1.7
хроничен пародонтитис, егзостози	1	1.7

Табела бр. 18. Дистрибуција на испитаниците од трета испитувана група (N3) со CVI според стоматолошка дијагноза

СТОМАТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА	број на испитаници (A)	проценти (%)
пулпитис	1	1.7
гангренозен корен	11	18.3
хроничен пародонтитис	25	41.7
циста	4	6.7
АОИ /акут. одонтогена инф./	0	0
пародонтопатија	5	8.3
заостанат корен	4	6.7
импактиран заб	5	8.3
егзостози	0	0
останато	0	0
циста, импактиран заб	1	1.7
хроничен пародонтитис, импактиран заб	1	1.7
гангренозен корен, пародонтопатија	1	1.7
пародонтопатија, импактиран заб	1	1.7
хроничен пародонтитис, егзостози	1	1.7

Табела бр. 19. Дистрибуција на испитаниците од четврта испитувана група (N4) со VSV според стоматолошка дијагноза

СТОМАТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА	број на испитаници (A)	проценти (%)
пулпитис	1	1.7
гангренозен корен	11	18.3
хроничен пародонтитис	26	43.3
циста	1	1.7
АОИ /акут. одонтогена инф./	0	0
пародонтопатија	8	13.3
заостанат корен	0	0
импактиран заб	5	8.3
егзостози	1	1.7
останато	1	1.7
циста, пародонтопатија	1	1.7
хроничен пародонтитис, пародонтопатија	1	1.7
пулпит, циста, пародонтопатија	1	1.7
гангренозен корен, хроничен пародонтитис, пародонтопатија,	1	1.7
пародонтопатија, импактиран заб	1	1.7

Табела бр. 20. Дистрибуција на испитаниците од контролната група (KG) според стоматолошка дијагноза

СТОМАТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА	број на испитаници (A)	проценти (%)
пулпитис	0	0
гангренозен корен	6	30.0
хроничен пародонтитис	5	25.0
циста	2	10.0
АОИ /акут. одонтогена инф./	0	0
пародонтопатија	2	10.0
заостанат корен	1	5.0
импактиран заб	3	15.0
егзостози	1	5.0
останато	0	0

Табела 21. Дистрибуција на заби во горна и долна вилица кај испитуваните групи

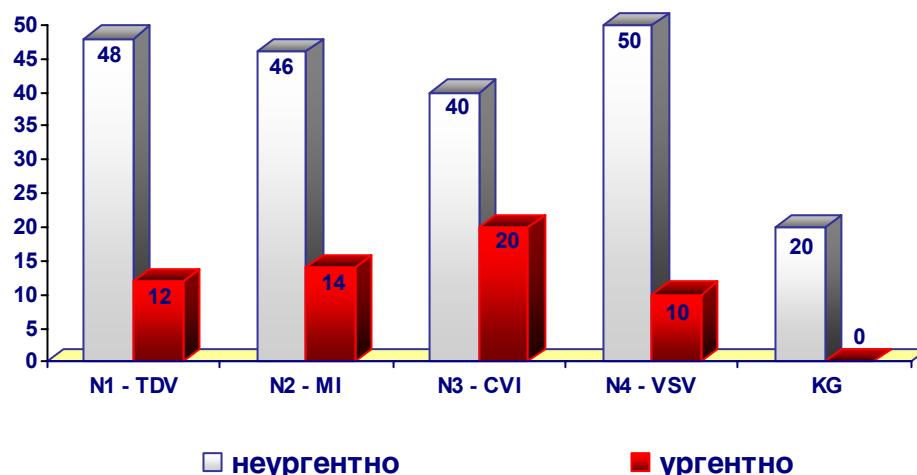
број на заб	N1 (TDV)	N2 (MI)	N3 (CVI)	N4 (VSV)	KG
11, 12, 13	16	10	10	24	0
	11	1	5	9	0
	9	10	12	7	4
21, 22, 23	12	9	13	23	1
	5	10	10	3	1
	10	10	16	7	2
31, 32, 33	6	13	6	1	0
	1	3	6	4	1
	8	9	8	5	6
41, 42, 43	6	15	2	1	1
	4	8	6	5	1
	10	17	6	7	3
вкупно	98	115	100	96	20
број на заб	N1 (TDV)	N2 (MI)	N3 (CVI)	N4 (VSV)	KG
11, 12, 13	36	21	27	40	4
	14, 15				
	16, 17, 18				
21, 22, 23	27	29	39	33	4
	24, 25				
	26, 27, 28				
31, 32, 33	15	25	20	10	7
	34, 35				
	36, 37, 38				
41, 42, 43	20	40	14	13	5
	44, 45				
	46, 47, 48				
вкупно	98	115	100	96	20

Според стоматолошката дијагноза, повеќе од 40% од испитаниците од четирите испитувани групи имале хроничен пародонтит, а од 10% до 25% од испитаниците имале гангренозен корен /Табела бр.16, 17, 18 и 19/. Кај 30% од испитаниците од контролната група бил дијагностициран гангренозен корен, а кај 25% хроничен пародонтит /Табела бр. 20/.

На табела бр. 21 даден е приказ на заби по групи на испитаници и тоа во првиот дел на табелата прикажана е дистрибуцијата на заби по поедини групи на заби по квадранти. Извршени се 429 интервенции, и тоа 260 (61%) во горната, а 169 (39%) во долната вилица.

Табела бр. 22. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според ургентност на терапијата

ИТНОСТ НА ТЕРАПИЈА	НЕУРГЕНТНА ТН	УРГЕНТНА ТН	ВКУПНО
N1 (TDV)	48(80%)	12(20%)	60(100%)
N2 (MI)	46(77%)	14(23%)	60(100%)
N3 (CVI)	40(67%)	20(33%)	60(100%)
N4 (VSV)	50(83%)	10(17%)	60(100%)
KG	20(100%)	0	20(100%)
ВКУПНО	204	56	260



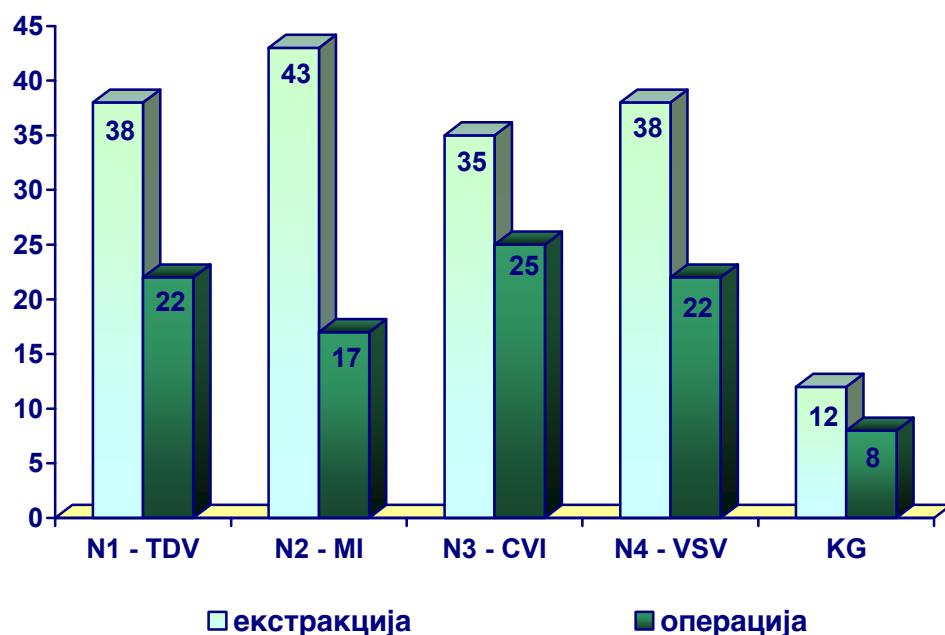
Графикон бр. 20. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според ургентност на терапијата

Сите испитаници од KG не беа итни /без ургентност за терапија/. Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на ургентноста на терапијата ($H = 11.426$ $p = 0.0222$). Разликите се статистички значајни помеѓу KG и третата испитувана група (N3) со CVI за $p = 0.0256$, додека помеѓу другите групи разликите не се значајни ($p > 0.05$), прикажано на Табела бр. 22 и Графикон бр. 20.

Анализа на истражувачкиот примерок според вид на терапијата, број на екстрахирани заби и сеанси, и потенцијален ризик на крвавење

Табела бр. 23. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според вид на интервенција

испитувана група	ЕКСТРАКЦИЈА	ОПЕРАЦИЈА	ВКУПНО
N1 (TDV)	38(63%)	22(37%)	60(100%)
N2 (MI)	43(72%)	17(28%)	60(100%)
N3 (CVI)	35(58%)	25(42%)	60(100%)
N4 (VSV)	38(63%)	22(37%)	60(100%)
KG	12(60%)	8(40%)	20(100%)
вкупно	166	94	260



Графикон бр. 21. Дистрибуција на испитаниците од петте испитувани групи според вид на интервенција

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на видот на интервенцијата ($H = 2.511$ $p = 0.6425$), /Табела бр. 23 и Графикон бр. 21/.

Над 75% од испитаниците од четирите испитувани групи имаат екстракција на два заба. Кај 90% испитаници од контролната група имаат екстракција на еден заб /Табела бр. 24/.

Табела бр. 24. Дистрибуција на испитаниците од сите испитувани групи според број на екстрагирани заби по посета

БРОЈ НА ЕКСТРАХ. ЗАБИ	N1 (TDV)	N2 (MI)	N3 (CVI)	N4 (VSV)	KG
0	7	2	3	8	2
1	39 (65%)	38 (63%)	39 (65%)	33 (55%)	18 (90%)
2	7 (11.7%)	7 (11.7%)	9(15%)	11 (18.3%)	0
3	2	6	3	3	0
4	1	4	0	2	0
5	1	0	6	0	0
6	1	1	0	2	0
7	1	0	0	0	0
8	0	1	0	0	0
9	1	0	0	1	0
13	0	1	0	0	0
вкупно	60	60	60	60	20

Табела бр. 25. Дистрибуција на испитаниците според број на сеанси

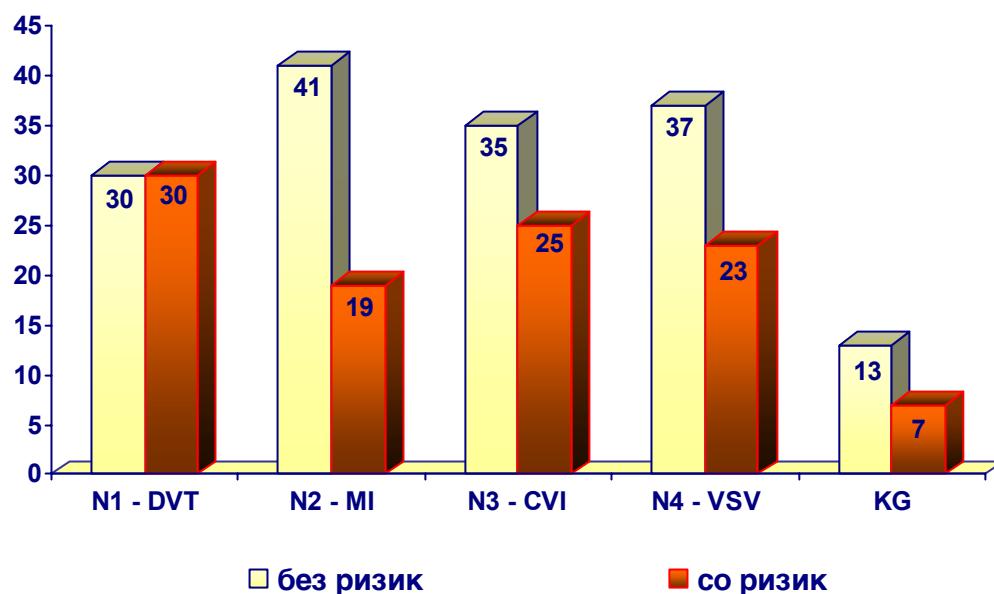
испитувани групи	БРОЈ НА СЕАНСИ					вкупно
	I	II	III	IV	VI	
N1 (TDV)	54(90%)	3	1	2	0	60
N2 (MI)	49(82%)	7	3	0	1	60
N3 (CVI)	48(80%)	6	5	1	0	60
N4 (VSV)	51(86%)	5	2	2	0	60
KG	20(100%)	0	0	0	0	20
вкупно	222	21	11	5	1	260

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека меѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на бројот на сеанси, односно посети ($H = 6.307$ $p = 0.1774$), /Табела бр. 25/.

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на потенцијалниот ризик од кревавење за време на интервенцијата ($H = 4.566$ $p= 0.3348$), /Табела бр. 26 и Графикон бр. 22/.

Табела бр. 26. Дистрибуција според потенцијалниот ризик од кревавење за време на интервенција

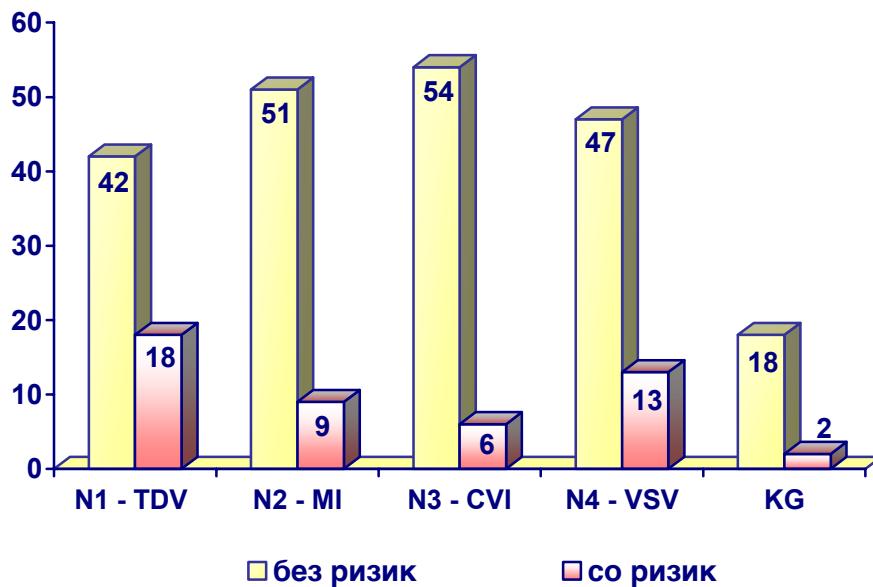
ризик за кревавење при интервенција	БЕЗ РИЗИК	СО РИЗИК	ВКУПНО
N1 (DVT)	30(50%)	30(50%)	60(100%)
N2 (MI)	41(68%)	19(32%)	60(100%)
N3 (CVI)	35(58%)	25(42%)	60(100%)
N4 (VSV)	37(62%)	23(38%)	60(100%)
KG	13(65%)	7(35%)	20(100%)
вкупно	156	104	260



Графикон бр. 22. Дистрибуција според потенцијалниот ризик од кревавење за време на интервенција

Табела бр. 27. Дистрибуција според потенцијалниот ризик од кревавење по интервенција

ризик за кревавење по интервенција	БЕЗ РИЗИК	СО РИЗИК	ВКУПНО
N1 (DVT)	42(70%)	18(30%)	60(100%)
N2 (MI)	51(85%)	9(15%)	60(100%)
N3 (CVI)	54(90%)	6(10%)	60(100%)
N4 (VSV)	47(78%)	13(22%)	60(100%)
KG	18(90%)	2(10%)	20(100%)
вкупно	212	48	260



Графикон бр. 23. Дистрибуција според потенцијалниот ризик од крварење по интервенција

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека меѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на потенцијалниот ризик од крвавење по интервенцијата ($H = 9.960$ $p = 0.0411$), /Табела бр. 27 и Графикон бр. 23/.

Разликите се значајни само помеѓу првата и третата испитувана група за $p = 0.0071$ /Табела бр. 28/.

Табела бр. 28. Разлики помеѓу испитуваните групи во однос на потенцијалниот ризик од крвавење по интервенција

ИСПИТУВАНА ГРУПА	Multiple Comparisons <i>p values</i>
N1 и N2	$p = 0.0515$
N1 и N3	$p = 0.0071*$
N1 и N4	$p = 0.3199$
N1 и KG	$p = 0.0775$
N2 и N3	$p = 0.4093$
N2 и N4	$p = 0.3255$
N2 и KG	$p = 0.5755$
N3 и N4	$p = 0.0756$
N3 и KG	$p = 1.0$
N4 и KG	$p = 0.2397$

* статистички сигнificantни разлики

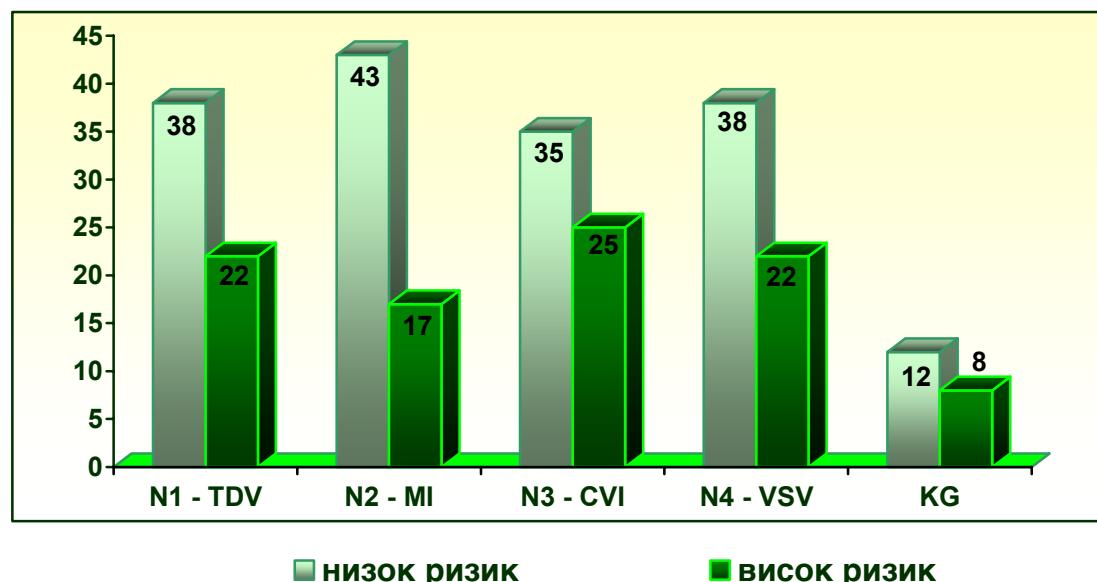
Резултати од категоризирање на пациентите

Резултатите од категоризацијата на испитаниците се прикажани на табелите 66 и 67, и графиконите 74 и 75.

- категоризирање на пациентите според предложените групи:
 - според потенцијалниот ризик за крвавење:
 - низок ризик за крвавење (екстракции)
 - висок ризик за крвавење (оперативни интервенции)
 - според потенцијалниот ризик за тромбииомболиска епизода:
 - низок ризик за тромбобитични исцади ($INR = 2,5 - 4,5$),
 - висок ризик за тромбобитични исцади ($INR < 2,5$)

Табела бр. 66. Категоризација на испитаниците според ризик за крвавење

ризик од крвавење	низок ризик	висок ризик	вкупно
N1 (TDV)	38(63%)	22(37%)	60(100%)
N2 (MI)	43(72%)	17(28%)	60(100%)
N3 (CVI)	35(58%)	25(42%)	60(100%)
N4 (VSV)	38(63%)	22(37%)	60(100%)
KG	12(60%)	8(40%)	20(100%)
вкупно	166	94	260



Графикон бр. 74. Категоризација на испитаниците според ризик за крвавење

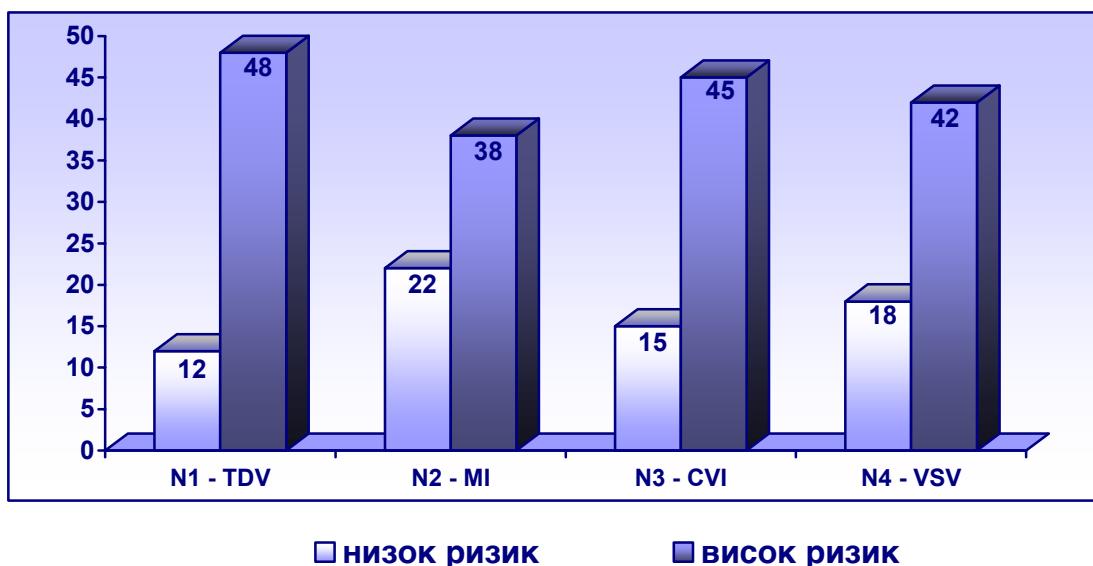
Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу сите испитувани групи не постојат статистички значајни разлики во однос на ризикот за крвавење ($H=2.511$ $p=0.6425$).

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу четирите испитувани групи не постојат статистички значајни разлики во однос на ризикот за крвавење ($H=2.382$ $p=0.497$). Кај сите испитувани групи поголем е процентот на испитаници со низок ризик за крвавење /Табела бр. 66 и Графикон бр.74/.

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу четирите испитувани групи не постојат статистички значајни разлики во однос на ризикот за тромботични испади ($H = 4.515$ $p = 0.2109$). Кај сите испитувани групи поголем е процентот на испитаници со висок ризик за тромботични испади /Табела бр. 67 и Графикон бр.75/.

Табела бр. 67. Категоризација на испитаниците според ризик за тромботични испади

ризик од тромбоемболија	низок ризик	висок ризик	вкупно
N1 (TDV)	12(20%)	48(80%)	60(100%)
N2 (MI)	22(37%)	38(63%)	60(100%)
N3 (CVI)	15(25%)	45(75%)	60(100%)
N4 (VSV)	18(30%)	42(70%)	60(100%)
вкупно	67	173	240



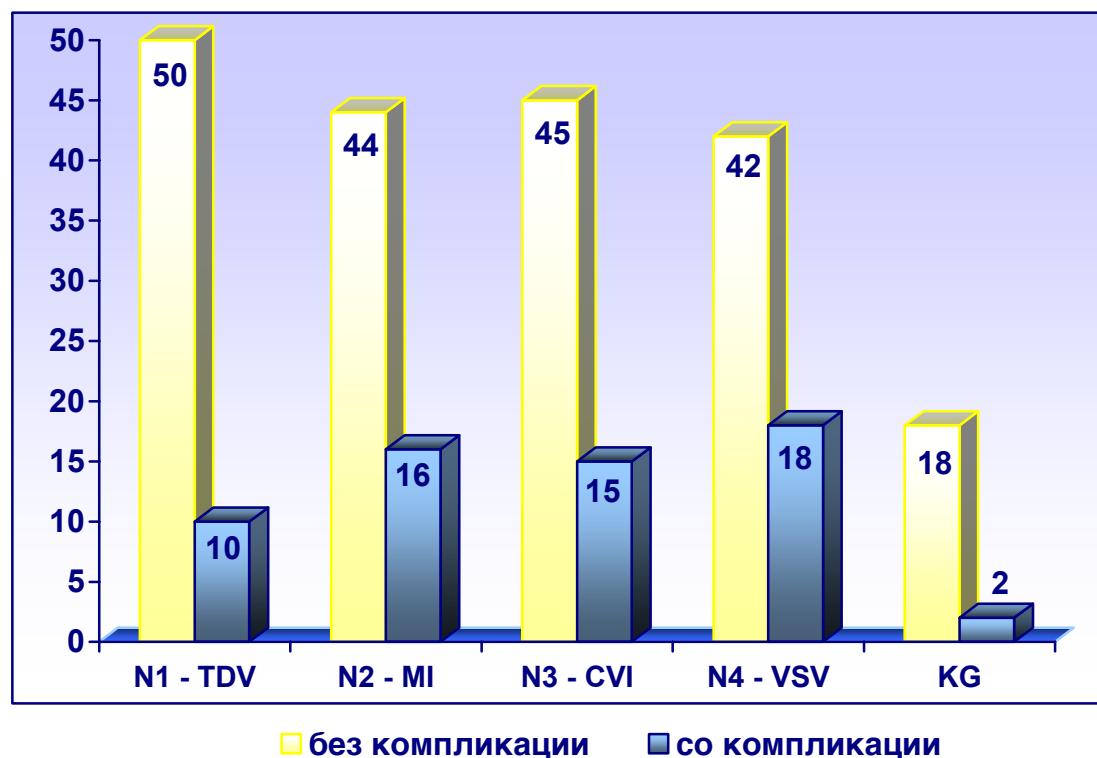
Графикон бр. 75. Категоризација на испитаниците според ризик за тромботични испади

Резултати од компликации во тек на локално анестезирање

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на локалните компликации при аплицирањето на локалната анестезија ($H = 5.3909$ $p = 0.2495$), /Табела бр. 68 и Графикон бр. 76/.

Табела бр. 68. Дистрибуција на испитаниците од сите испитувани групи според локалните компликации при локалната анестезија

локално анестезирање	БЕЗ КОМПЛИКАЦИИ	СО КОМПЛИКАЦИИ	вкупно
N1 (TDV)	50(83%)	10(17%)	60(100%)
N2 (MI)	44(73%)	16(27%)	60(100%)
N3 (CVI)	45(75%)	15(25%)	60(100%)
N4 (VSV)	42(70%)	18(30%)	60(100%)
KG	18(90%)	2(10%)	20(100%)
вкупно	199	61	260

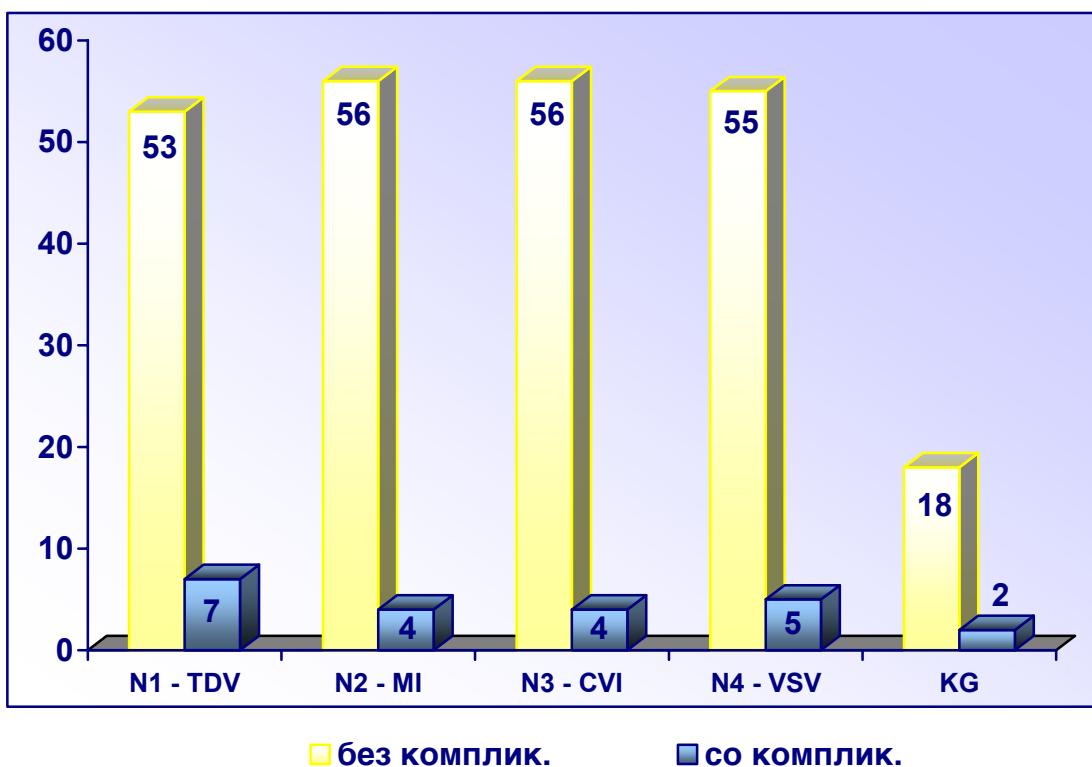


Графикон бр. 76. Дистрибуција на испитаниците од сите испитувани групи според локалните компликации при локална анестезија

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на општите компликации при аплицирањето на локалната анестезија ($H = 1.3520$ $p = 0.8525$), /Табела бр. 69 и Графикон бр. 77/.

Табела бр. 69. Дистрибуција на испитаниците од сите испитувани групи според општите компликации при локалната анестезија

општи комплекции	без компликации	со компликации	вкупно
N1 (TDV)	53(88%)	7(12%)	60(100%)
N2 (MI)	56(93%)	4(7%)	60(100%)
N3 (CVI)	56(93%)	4(7%)	60(100%)
N4 (VSV)	55(92%)	5(8%)	60(100%)
KG	18(90%)	2(10%)	20(100%)
вкупно	238	22	260



Графикон бр. 77. Дистрибуција на испитаниците од сите испитувани групи според општите компликации при локалната анестезија

Резултати од контролни прегледи

1. Резултати од општиот контролен преглед по оралнохируршки интервенции

Општ контролен преглед беше извршен кај сите испитаници од петте испитувани групи од аспект на присуство и отсуство на можни локални компликации по анестезија - едем и хематом, како и компликации по екстракција и компликации по оперативна интервенција /болка, едем, хематом, тризмус, алвеолит, останато/.

Табела бр. 70. Дистрибуција на испитаници според компликациите по 24 часа од оралнохируршка интервенција

група	локални компликации по 24 часа					
	болка	едем	хематом	тризмус	алвеол.	останати
N1 (TDV)=60	17(28%)	18(30%)	18(30%)	5(8%)	0	0
N2 (MI)=60	8(13%)	9(15%)	14(23%)	6(10%)	6(10%)	3(5%)
N3 (CVI)=60	3(5%)	6(10%)	9(15%)	3(5%)	0	0
N4 (VSV)=60	8(13%)	11(18%)	14(23%)	0	0	0
KG=20	0	5(25%)	3(15%)	0	0	0
Вкупно 260	36(14%)	49(19%)	58(22%)	14(5%)	6(2%)	3(1%)

По 24 часа кај KG не е регистрирана болка.

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу четирите испитувани групи постојат статистички значајни разлики во однос на компликациите по 24 часа од оралнохируршка интервенција ($H = 13.248 \ p = 0.0113$), /Табела бр. 70/.

По 24 часа болка значајно повеќе се јавува кај испитаниците од првата група (N1) - TDV во однос на испитаниците од третата група (N3) - CVI, за $p = 0.0271$.

Во однос на појавата на едем, хематом и тризмус, разликите помеѓу испитуваните групи (поединечно) не се статистички значајни ($p > 0.05$).

Алвеолитис беше регистриран само кај 6 испитаника од втората испитувана група (N2) - MI, кај која беа нотирани и останати компликации /Табела бр. 70/.

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на компликациите по 48 часа од оралнохируршка интервенција ($H = 10.425 \ p = 0.0338$), /Табела бр 71/.

По 48 часа болка нема кај четвртата (N4) – VSV и контролната група (KG), а меѓу другите групи разликите не се статистички значајни. По 48 часа едем нема кај

третата група (N3) - CVI, значајно повеќе се јавува кај испитаниците од четвртата (N4) - VSV во однос на испитаниците од втората група (N2) - MI, за $p < 0.0418$, додека другите разлики не се статистички значајни.

Во однос на појава на хематом, тризмус и останати компликации по 48 часа од интервенциите нема значајни разлики.

Алвеолитис беше регистриран само кај 4 испитаника од првата група (N1) - TDV, /Табела бр. 71/.

Табела бр. 71. Дистрибуција на испитаниците според компликациите по 48 часа од оралнохируршката интервенција

група	локални компликации по 48 часа					
	болка	едем	хематом	тризмус	алвеолит	останати
N1 (TDV)=60	4(7%)	5(8%)	12(20%)	0	4(7%)	0
N2 (MI)=60	3(5%)	1(2%)	10(17%)	0	0	0
N3 (CVI)=60	3(5%)	0	6(10%)	1(2%)	0	0
N4 (VSV)=60	0	7(12%)	7(12%)	0	0	0
KG=20	0	2(10%)	4(20%)	1(5%)	0	0
вкупно 260	10(4%)	15(6%)	39(15%)	2(0.8%)	4(1.5%)	0

Табела бр. 72. Дистрибуција на испитаниците според компликациите по 7 дена од оралнохируршката интервенција

група	локални компликации по 7 дена					
	болка	едем	хематом	тризмус	алвеолит	останати
N1 (TDV)=60	0	5(8%)	2(3%)	0	2(3%)	0
N2 (MI)=60	0	5(8%)	0	1(2%)	1(2%)	0
N3 (CVI)=60	0	3(5%)	0	0	0	0
N4 (VSV)=60	0	2(3%)	8(14%)	0	0	0
KG=20	0	0	0	0	0	0
вкупно 260	0	15(6%)	10(4%)	1(0.4%)	3(1%)	0

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на компликациите по 7 дена од оралнохируршката интервенција ($H = 9.7603 p = 0.0447$), /Табела бр. 72/. По седум дена хематом значајно повеќе се јавува кај четвртата група (N4) - VSV во однос на првата (N1) - TDV, за $p = 0.0119$, додека кај другите групи воопшто не е регистриран.

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на компликациите по 10 дена од оралнохируршката интервенција ($H = 4.2327$, $p = 0.3754$), /Табела бр 73/.

Табела бр. 73. Дистрибуција на испитаниците според компликациите по 10 дена од оралнохируршката интервенција

група	локални компликации по 10 дена					
	болка	едем	хематом	тризмус	алвеолит	останати
N1 (TDV)=60	0	1(1.6%)	0	0	0	0
N2 (MI)=60	0	0	0	0	0	0
N3 (CVI)=60	0	0	0	0	0	0
N4 (VSV)=60	0	0	1(1.6%)	0	0	0
KG=20	0	0	0	0	0	0
вкупно 260	0	1(0.4%)	1(0.4%)	0	0	0

2. Резултати од контролата на кравење по интервенции

По изведувањето на екстракциите и оралнохируршките интервенции беше извршен посебен контролен преглед од аспект на евентуално продолжено посторалнохируршко кравење.

Ефектот од аплицираните локални хемостатски процедури беше проследен по првиот ден, вториот, седмиот /кога беа отстранети конците/ и десетиот ден по оралнохируршката интервенција.

Контролата на кравењето се изврши според **индексот на кравење**:

0 - претставуваше состојба без знаци за кравење, или траги од коагулум на околните заби,

1 - знаци на првично кравење, кое прекинуваше со површна тампонада (апликација на газа преку екстракционата рана), или клинички забележливи траги од коагулум на околното ткиво и заби,

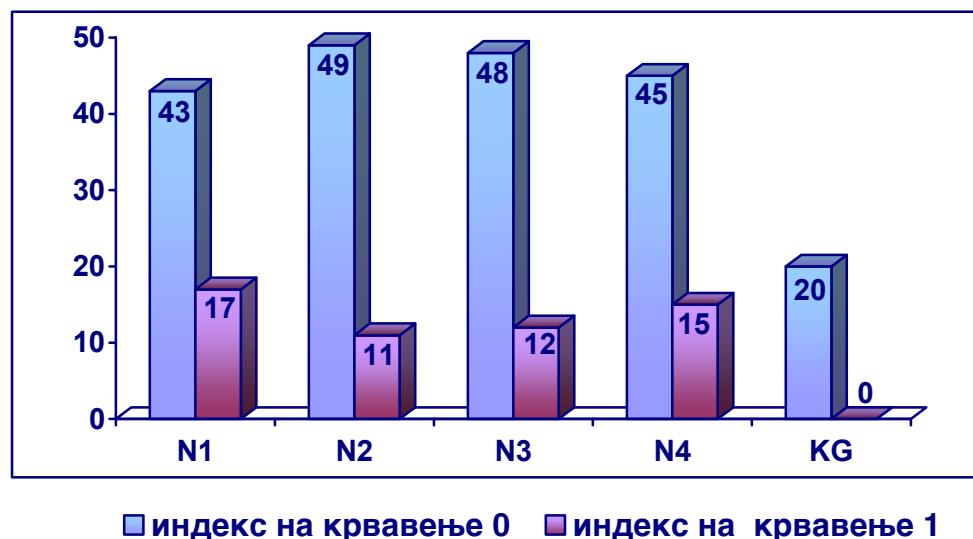
2 - минимално свежо кравење, покрај траги од коагулум можеше клинички да биде забележливо пребојување на плунката или свежо кравење од екстракционата рана,

3 - јасно свежо кравење, клинички евидентно, кое не можеше да се контролира и да биде сопрено со аплицирање на газа.

Резултати од контролата на крвавење по 24 часа од интервенциите

Табела бр. 74. Контрола на крвавење кај испитаниците од сите групи по 24 часа

24 часа	индекс на крвавење 0	индекс на крвавење 1	вкупно
N1 (TDV)	43(72%)	17(28%)	60(100%)
N2 (MI)	49(82%)	11(18%)	60(100%)
N3 (CVI)	48(80%)	12(20%)	60(100%)
N4 (VSV)	45(75%)	15(25%)	60(100%)
KG	20(100%)	0	20(100%)
вкупно	205	55	260



Графикон бр. 78. Контрола на крвавење кај испитаниците од сите групи по 24 часа

При контрола на крвавењето по 24 часа, кај испитаниците од четирите испитувани групи регистриран се: индекс на крвавење 0 (без крвавење) и индекс на крвавење 1 /почетно крвавење/, додека индекс 2 /минимално свежо крвавење/ и индекс 3 /јасно свежо крвавење/ не се забележа.

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на крвавењето по 24 часа ($H = 9.0122$ $p = 0.0608$). Кај сите испитувани групи поголем е процентот на испитаници со индекс на крвавење 0 (без крвавење), /Табела бр. 74 и Графикон бр. 78/.

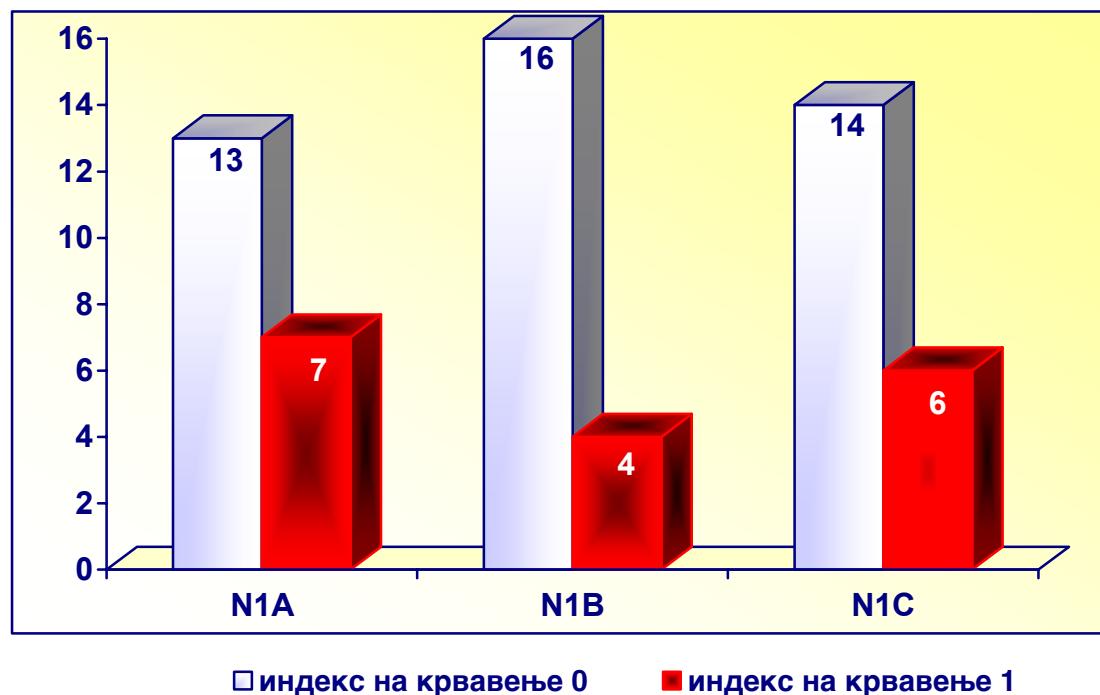
Табела бр. 75. Контрола на крвавење по 24 часа кај испитаниците од четирите испитувани групи

група N1 (TDV) со подгрупи	индекс на крвавење 0	индекс на крвавење 1	вкупно
N1A	13(65%)	7(35%)	20(100%)
N1B	16(80%)	4(20%)	20(100%)
N1C	14(70%)	6(30%)	20(100%)
вкупно	43	17	60
група N2 (MI) со подгрупи	индекс на крвавење 0	индекс на крвавење 1	вкупно
N2A	16(80%)	4(20%)	20(100%)
N2B	18(90%)	2(10%)	20(100%)
N2C	15(75%)	5(25%)	20(100%)
вкупно	49	11	60
група N3 (CVI) со подгрупи	индекс на крвавење 0	индекс на крвавење 1	вкупно
N3A	16(80%)	4(20%)	20(100%)
N3B	16(80%)	4(20%)	20(100%)
N3C	16(80%)	4(20%)	20(100%)
вкупно	48	12	60
група N4 (VSV) со подгрупи	индекс на крвавење 0	индекс на крвавење 1	вкупно
N4A	13(65%)	7(35%)	20(100%)
N4B	16(80%)	4(20%)	20(100%)
N4C	16(80%)	4(20%)	20(100%)
вкупно	45	15	60

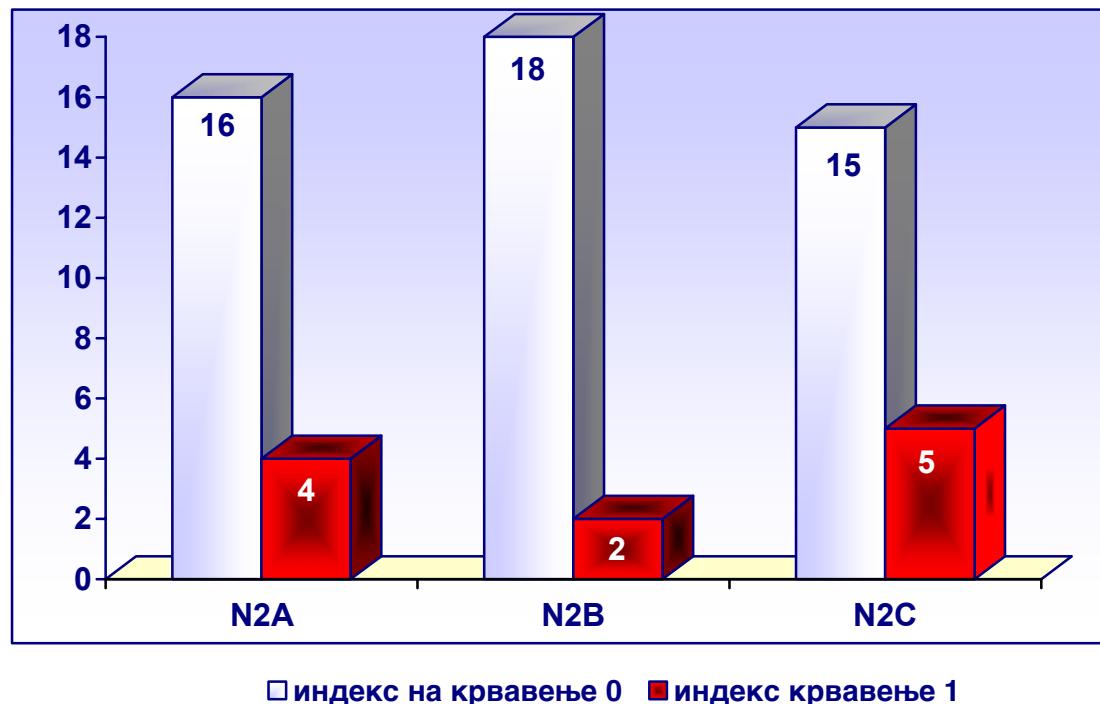
Kruskal - Wallis - овиот тест на сумата на рангови покажува дека не постојат статистички значајни разлики во однос на крвавењето по 24 часа помеѓу испитуваните подгрупи на:

- прва група со DVT ($H = 1.129$ $p = 0.5684$), Табела бр. 75 и Графикон бр.79,
- втора група со MI ($H = 1.5324$ $p = 0.4648$), Табела бр. 75 и Графикон бр. 80,
- трета група со CVI ($H = 0.00$ $p = 1.0$), Табела бр.75 и Графикон бр. 81,
- четврта група со VSV ($H = 1.5733$ $p = 0.4554$), Табела бр. 75 и Графикон бр.82/.

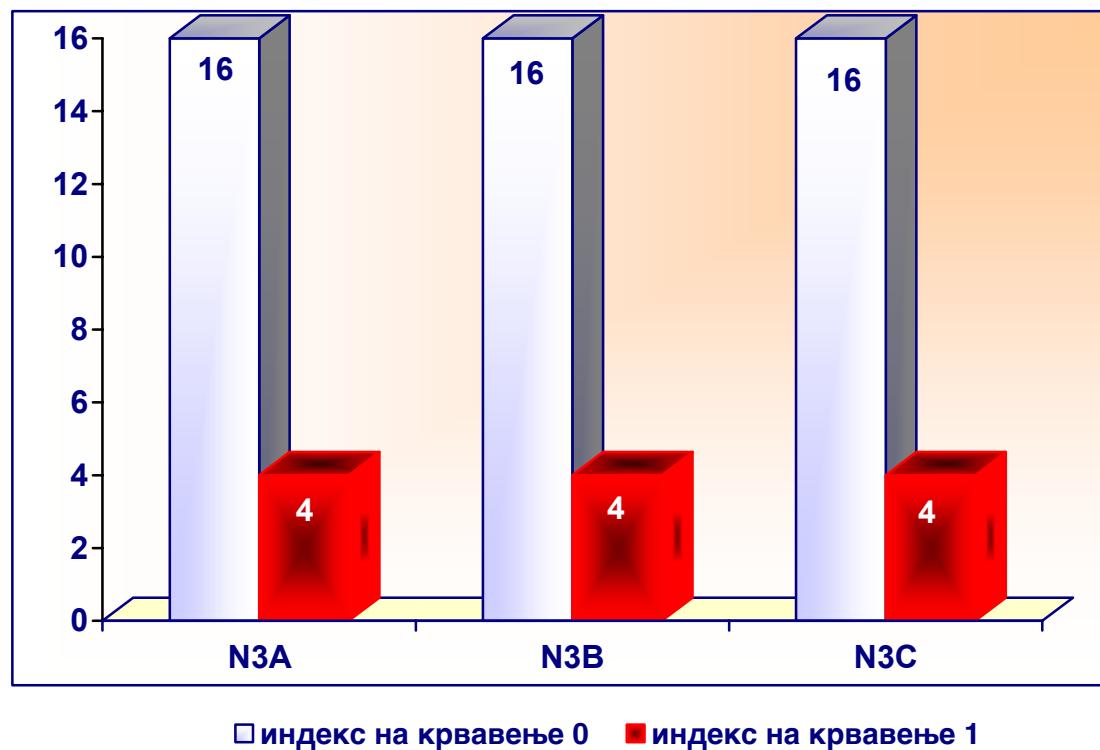
Кај сите испитувани подгрупи од четирите испитувани групи поголем е процентот на испитаници со индекс на крвавење 0 (без крвавење) по 24 часа.



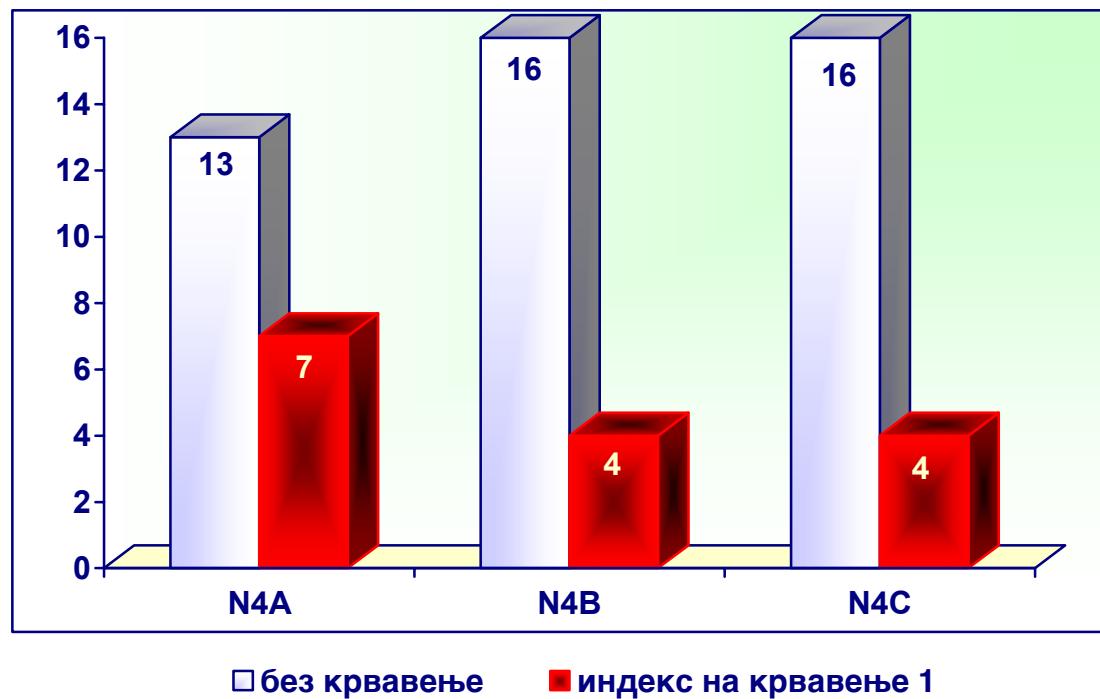
Графикон бр. 79. Контрола на крварење по 24 часа кај испитаниците од трите подгрупи на првата група (N1) - TDV



Графикон бр. 80. Контрола на крвавење по 24 часа кај испитаниците од трите подгрупи на втората група (N2) - MI



Графикон бр. 81. Контрола на крвавење по 24 часа кај испитаниците од трите подгрупи на третата група (N3) - CVI

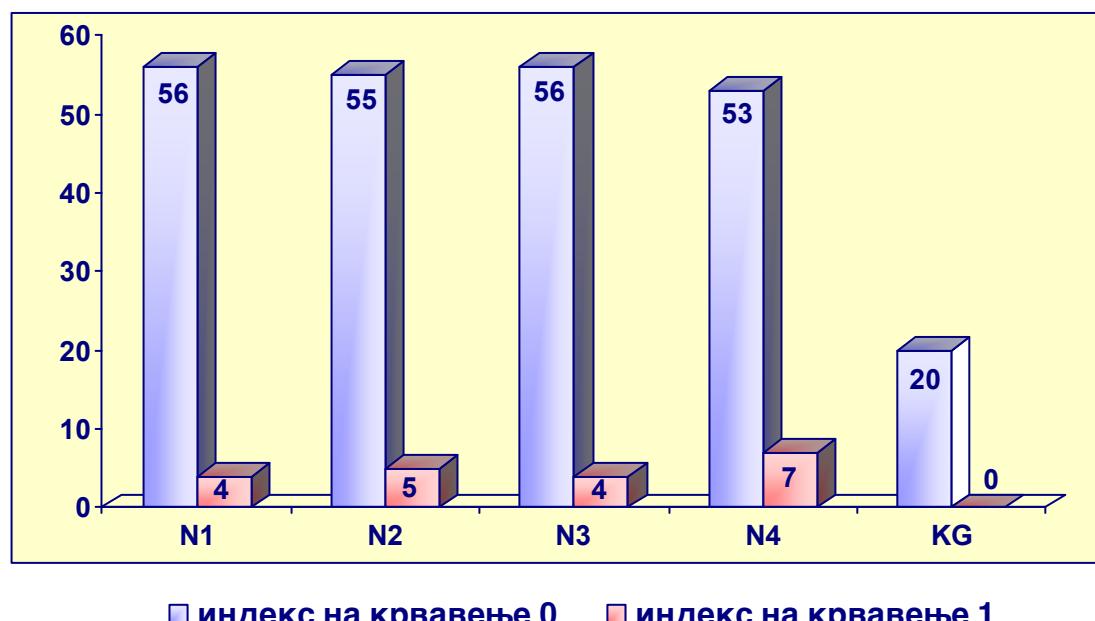


Графикон бр.82. Контрола на крвавење по 24 часа кај испитаниците од трите подгрупи на четврта група (N4) - VSV

Резултати од контрола на крвавење по 48 часа од интервенциите

Табела бр. 76. Контрола на крвавење по 48 часа кај испитаниците од сите групи

48 часа	индекс на крвавење 0	индекс на крвавење 1	вкупно
N1 (TDV)	56(93%)	4(7%)	60(100%)
N2 (MI)	55(92%)	5(8%)	60(100%)
N3 (CVI)	56(93%)	4(7%)	60(100%)
N4 (VSV)	53(88%)	7(12%)	60(100%)
KG	20(100%)	0	20(100%)
вкупно	240	20	260



Графикон бр. 83. Контрола на крвавење по 48 часа кај испитаниците од сите групи

При контрола на крвавењето по 48 часа, кај испитаниците од четирите испитувани групи регистрирано е повторно само крвавење со индекс 1, додека минимално свежо крвавење /индекс 2/ и јасно свежо крвавење /индекс 3/ нема.

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека помеѓу сите испитувани групи не постојат статистички значајни разлики во однос на крвавење по 48 часа ($H = 3.2015$ $p = 0.5247$), /Табела бр 76 и Графикон бр.83/. Кај сите испитувани групи поголем е процентот на испитаници со индекс на крвавење 0 (без крвавење).

Kruskal - Wallis - овиот тест на сума на рангови покажува дека не постојат статистички значајни разлики во однос на крвавење по 48 часа помеѓу испитуваните подгрупи на:

- прва група со TDV ($H = 0.5267$ $p = 0.7684$), Табела бр 77 и Графикон бр. 84/.
- втора група со MI ($H = 1.7163$ $p = 0.4329$), Табела бр 77 и Графикон бр. 85/.
- трета група со CVI ($H = 0.5267$ $p = 0.7684$), Табела бр 77 и Графикон бр. 86/.
- четврта група со VSV ($H = 1.2722$ $p = 0.5293$), Табела бр. 77 и Графикон бр. 87.

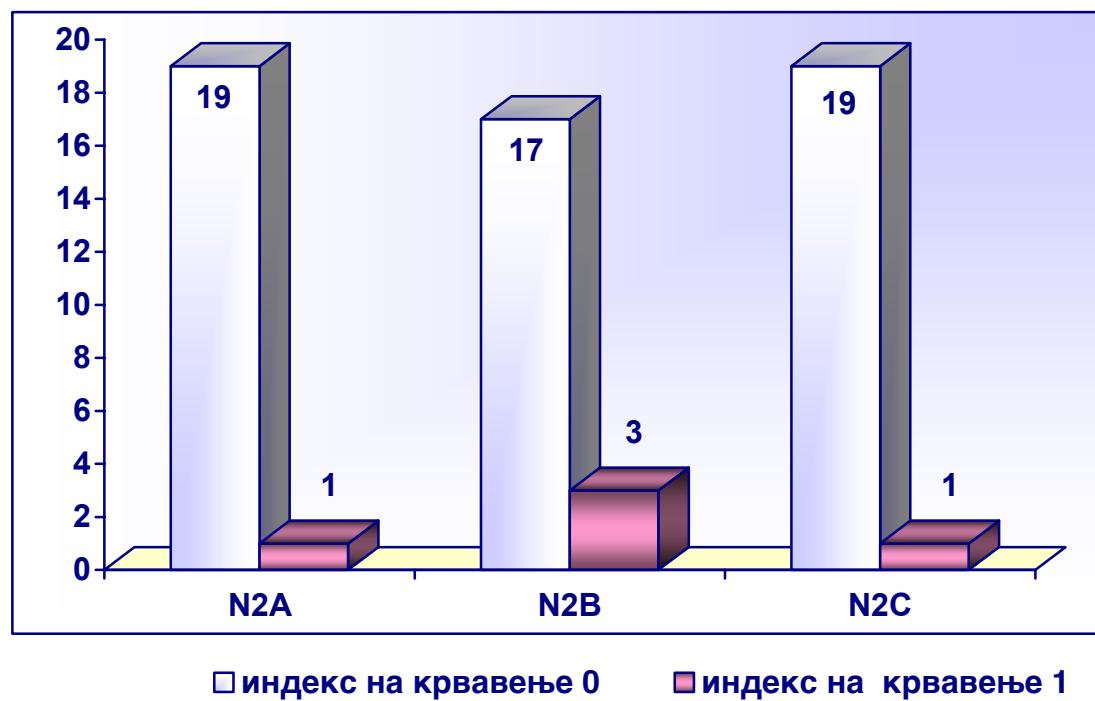
Кај сите испитувани подгрупи од четирите испитувани групи поголем е процентот на испитаниците со индекс на крвавење 0 (без крвавење) по 24 часа.

Табела бр. 77. Контрола на крвавење (индекс на крвавење 1) по 48 часа кај испитаниците од трите подгрупи на четирите испитувани групи

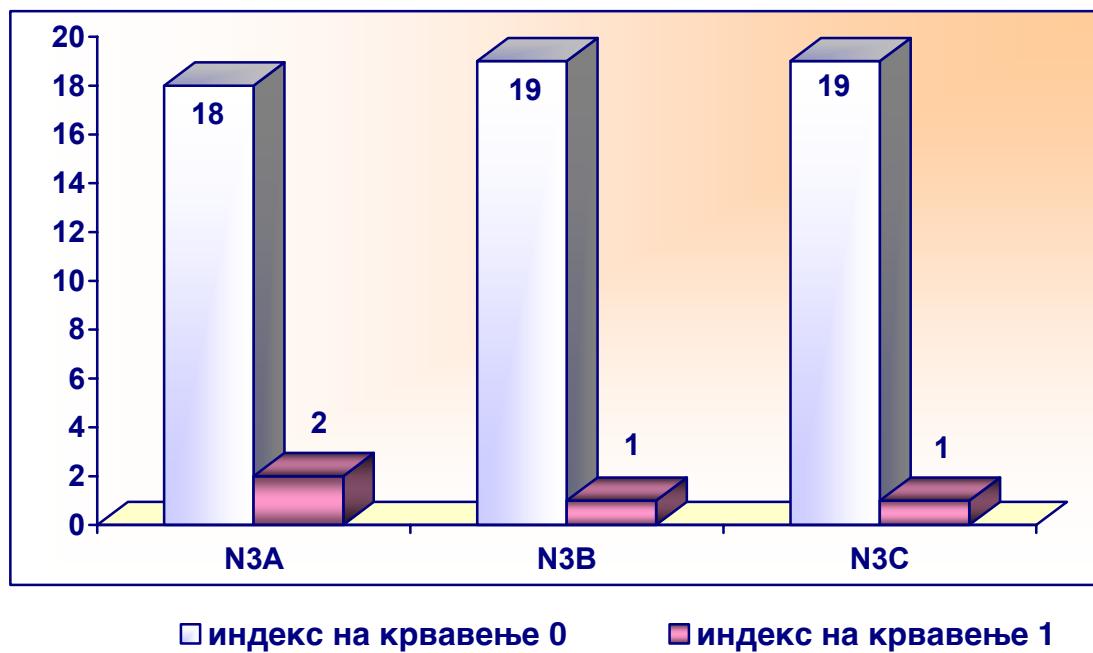
група N1 (TDV) со подгрупи	без крвавење	индекс на крвавење 1	вкупно
N1A	18(90%)	2(10%)	20(100%)
N1B	19(95%)	1(5%)	20(100%)
N1C	19(95%)	1(5%)	20(100%)
вкупно	56	4	60
група N2 (MI) со подгрупи	без крвавење	индекс на крвавење 1	вкупно
N2A	19(95%)	1(5%)	20(100%)
N2B	17(85%)	3(15%)	20(100%)
N2C	19(95%)	1(5%)	20(100%)
вкупно	55	5	60
група N3 (CVI) со подгрупи	без крвавење	индекс на крвавење 1	вкупно
N3A	18(90%)	2(10%)	20(100%)
N3B	19(95%)	1(5%)	20(100%)
N3C	19(95%)	1(5%)	20(100%)
вкупно	56	4	60
група N4 (VSV) со подгрупи	без крвавење	индекс на крвавење 1	вкупно
N4A	17(85%)	3(15%)	20(100%)
N4B	19(95%)	1(5%)	20(100%)
N4C	17(85%)	3(15%)	20(100%)
вкупно	53	7	60



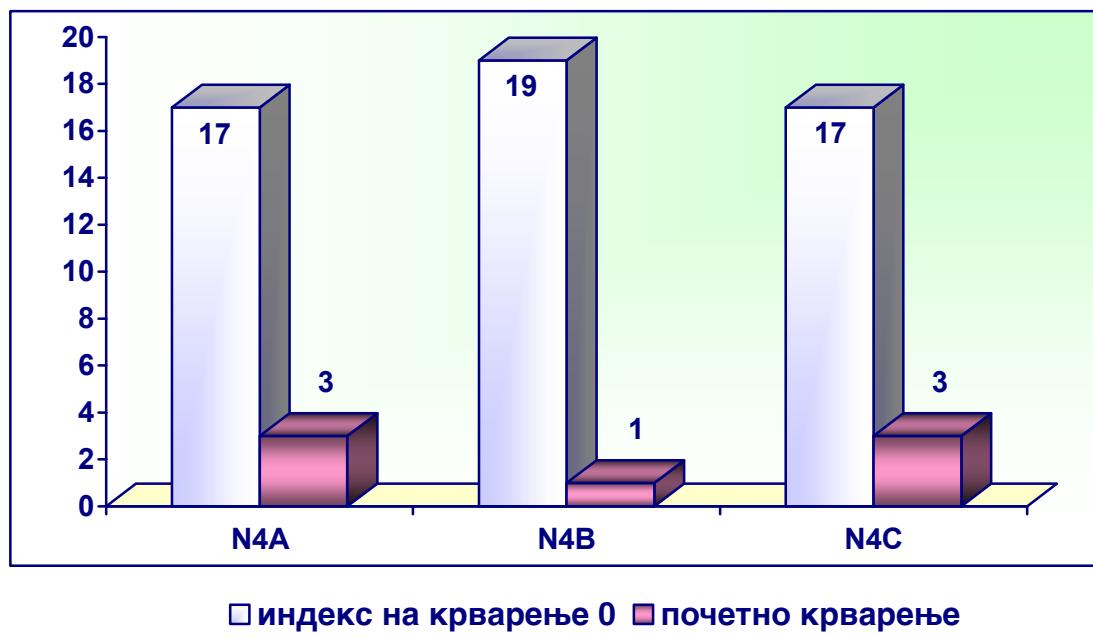
Графикон бр.84. Контрола на крвавење по 48 часа кај испитаниците од трите подгрупи на првата група (N1) со TDV



Графикон бр. 85. Контрола на крвавење по 48 часа кај испитаниците од трите подгрупи на втората група (N2) со MI



Графикон бр. 86. Контрола на крварење по 48 часа кај испитаниците од трите подгрупи на третата група (N3) со CVI



Графикон бр. 87. Контрола на крварење по 48 часа кај испитаниците од трите подгрупи на четврта група (N4) со VSV

На контролите по 7 дена, како и на контролите по 10 дена не е регистрирано никакво крварење кај испитаниците од сите пет испитувани групи.

Резултати од контролата на кревавење по интервенции според аплицираните локални средства за хемостаза

Од вкупно 240 испитаници во четирите испитувани групи со орални антикоагуланси **по 24 часа** кревавење со индекс 1 забележавме кај 55 испитаници (22,9%) /Табела бр. 78 и Графикон бр.88/.

Од вкупно 80 испитаника од четирите испитувани групи (по 20 испитаници од секоја група) со различни клинички дијагнози (*TDV, MI, CVI, VSV*), кај кои локалната хемостаза е воспоставена со:

- **сорбацел газа** /N1A, N2A, N3A, N4A/, по 24 часа регистрирано е кревавење со индекс 1 кај 22 испитаници (27.5%). Овие 22 испитаници претставуваат 9.1 % од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси.

- **фибрински лепак** - *Tachocomb* /N1B, N2B, N3B, N4B/, по 24 часа регистрирано е кревавење со индекс 1 кај 14 (17.5%) испитаници. Овие 14 испитаници претставуваат 5.8 % од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси.

- **транексемична киселина** /N1C, N2C, N3C, N4C/, по 24 часа кај 19 (23.8%) испитаници регистрирано е кревавење со индекс 1. Овие 19 испитаници претставуваат 7.9% од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси.

Табела бр. 78. Кревавење со индекс 1 по 24 часа кај испитуваните групи

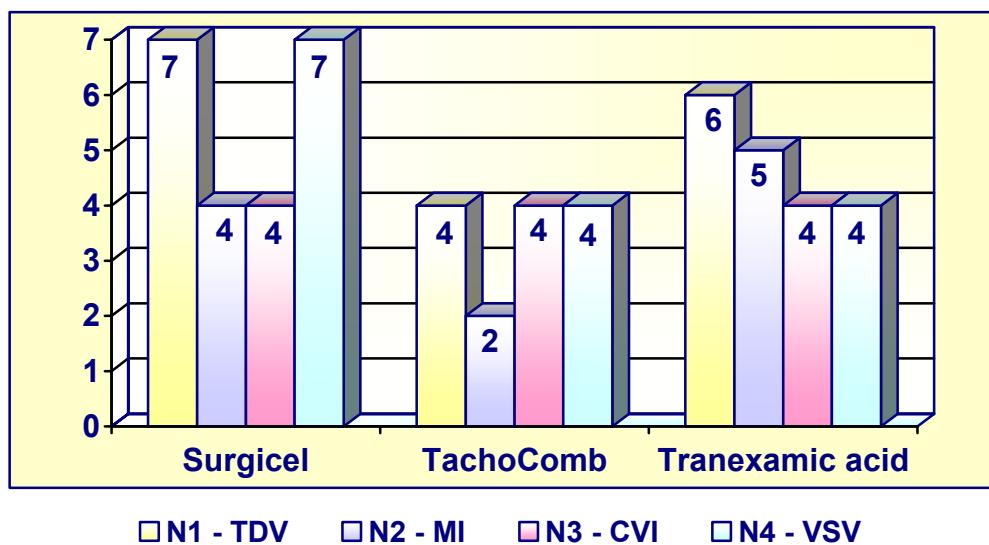
ВКУПНО 240 /100%/	КРЕВАВЕЊЕ СО ИНДЕКС 1 ПО 24 ЧАСА			ВКУПНО
	Surgicel A	TachoComb B	Tranexamic acid C	
N1 (TDV)=60	7	4	6	17 (7.1 %)
N2 (MI)=60	4	2	5	11 (4.6 %)
N3 (CVI)=60	4	4	4	12 (5 %)
N4 (VSV)=60	7	4	4	15 (6.3)
вкупно	22 (9.1%)	14 (5.8 %)	19 (7.9 %)	55 (22.9%)

Анализите со помош на Student - ов t - тест на пропорции покажа дека не постојат статистички значајни разлики во јавувањето на индекс на кревавење 1 по 24 часа во зависност од локалниот метод на хемостаза.

- сорбацел газа и фибрински лепак *Tachocomb* - $p = 0.1349$
- сорбацел газа и транексемична киселина - $p = 0.5649$
- фибрински лепак *Tachocomb* и транексемична киселина - $p = 0.5928$.

По 24 часа од интервенции најмногу, 17 (7.1 %) испитаници со индекс на кревавење 1 има во првата група (N1) со TDV, 15 (6.3%) во четвртата група (N4) со

VSV, 12 (5%) во третата група (N3) со CVI и најмалку во втората група со MI, 11 (4.6%) испитаници /табела бр. 74 и бр. 78; графикон бр. 78 и бр. 88 /.



Графикон бр. 88. Крвавење со индекс 1 по 24 часа кај испитуваните групи

Од вкупно 240 испитаници во четирите испитувани групи со орални антикоагуланси **по 48 часа** индекс на крвавење 1 беше нотирано кај 20 испитаници (8%) /Табела бр. 79 и Графикон бр.89 /.

Од вкупно 80 испитаника од четирите испитувани групи (по 20 испитаници од секоја група) со различни клинички дијагнози (*TDV, MI, CVI, VSV*), кај кои локалната хемостаза е воспоставена со:

- **сорбацел газа** - *Surgicel* /N1A, N2A, N3A, N4A/, по 48 часа регистрирано е крвавење со индекс 1 кај 8 (10%) испитаници. Од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси, овие 8 испитаници претставуваат 3.3%.

- **фибрински лепак** *Tachocomb* /N1B, N2B, N3B, N4B/, по 48 часа регистрирано е крвавење со индекс 1 кај 6 (7.5%) испитаници. Од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси овие 6 испитаници претставуваат 2.5%.

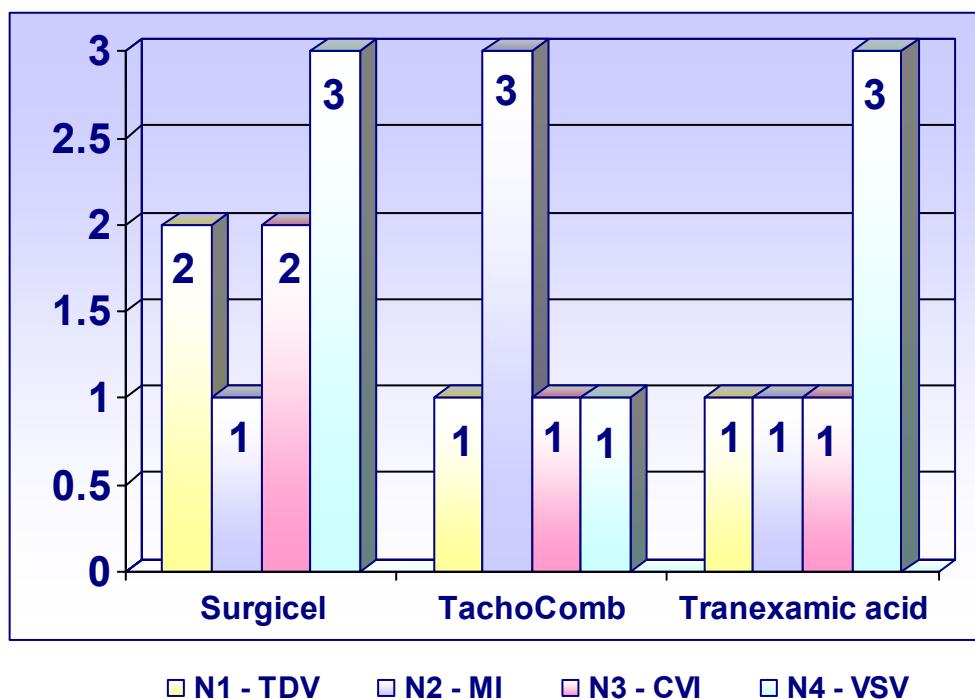
- **транексемична киселина** /N1C, N2C, N3C, N4C/, по 48 часа регистрирано е крвавење со индекс 1 кај 6 (7.5%) испитаници. Од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси овие 6 испитаници претставуваат 2.5%.

Анализите со помош на Student - ов t - тест на пропорции покажа дека не постојат статистички значајни разлики во јавувањето на крвавење со индекс 1 по 48 часа во зависност од локалниот метод на хемостаза.

- сорбацел газа и фибрински лепак *Tachocomb* - $p = 0.6591$
- сорбацел газа и транексемична киселина - $p = 0.6591$
- фибрински лепак *Tachocomb* и транексемична киселина - $p = 1.0$.

Табела бр. 79. Крвавење со индекс 1 по 48 часа кај испитуваните групи

ВКУПНО 240 /100%/	КРВАВЕЊЕ СО ИНДЕКС 1 ПО 48 ЧАСА			вкупно
	Surgicel A	TachoComb B	Tranexamic acid C	
N1 (TDV)=60	2	1	1	4 (1.66%)
N2 (MI)=60	1	3	1	5 (2%)
N3 (CVI)=60	2	1	1	4 (1.66%)
N4 (VSV)=60	3	1	3	7 (3%)
вкупно	8 (3.3%)	6 (2.5 %)	6 (2.5%)	20(8.3%)



Графикон бр. 89. Крвавење со индекс 1 по 48 часа кај испитуваните групи

По 48 часа од интервенциите, индекс на крвавење 1 има најмногу во четвртата група (N4) со VSV, седум (3%) испитаници, во втората група со MI има пет (2%) испитаници и по четири (1.66%) испитаници во првата група (N1) со TDV и во третата група (N3) со CVI /табела бр. 76 и бр. 79; графикон бр. 83 и бр. 89 /.

3. Резултати од посебен контролен преглед

На **посебните контроли** извршени по 24 часа, 48 часа, 7 и 10 дена од интервенцијата, кај испитаниците од сите испитувани групи не се регистрирани никакви компликации од општ карактер (рецидив на тромбоза на длабоките вени, акутен инфаркт на миокард, пулмонална емболија или CVI).

ДИСКУСИЈА

ДИСКУСИЈА

Течната состојба на крвта и циркулацијата во затворен срцево-садовен систем, овозможува одржување на нормални физиолошки процеси во сите клетки. Речиси сите ткива и органи вршат функции кои придонесуваат во воспоставувањето на физиолошките клеточни процеси.

Хемостазата, како физиолошки процес и суштествен показател на заедничката функција на крвоносното корито и хемостазниот систем, го овозможува процесот на постојано одржување на крвта во течна состојба. Но, истовремено хемостазата спречува создавање на тромб во срцево-садовниот систем, при што во васкуларниот систем се реализира непрекинато циркулирање на крв.

Системот на коагулација содржи три различни, но интегрирани деловии: внатрешен, надворешен и заеднички пат. Секој од овие патишта се иницирани со серија збиднувања. Антикоагулацијата е исто така посредувана од три системи: системот на ткивниот активатор на плазминогенот (*t-PA-system*), систем на антитромбин III и системот на: тромбин/тромбомодулин и протеин Ц/протеин С. Преку овие системи се воспоставува динамичка контрола врз системот за коагулација²⁵.

Активностите на системот на хемостазата се резултат на тенденцијата за воспоставување на рамнотежа меѓу коагулацијскиот и фибринолитичкиот систем - одржување на хомеостатска хемостаза - *Miller (1986)*¹⁴⁰.

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. Хомеостазата претставува состојба на динамична рамнотежа или еклибриум во живиот организам во поглед на различните функции, како на ниво на клетките, ткивата, органите и органските системи, така и во поглед на волуменот и составот на телесните течности.

Човечкиот живот е зависен од течната состојба на крвта. Оваа карактеристика на крвта е условена од складното заемно дејство на крвните садови, тромбоцитите, факторите на засирување на крвта и фибринолитичкиот процес, со нивните активатори и инхибитори.

Во здравиот организам функционирањето на системот на хемостаза и интимата на крвните садови се обезбедени со регулатиските механизми на хомеостатската хемостаза. При појава на пореметувања во регулацијата на овие механизми, можно е да се воспостават состојби со назначена склоност кон интраваскуларна коагулација и тромбогенеза.

Тромбоза претставува создавање на тромб во крвните садови, најчесто како последица на взајмното дејствување на васкуларните, клеточните и хормонските фактори во крвта. Тромбот може да се создаде во артериите, вените, во ситните

кровни садови (микроциркулацијата) и во шуплините на срцето. Тромбозата претставува кинетички процес кој настанува во крвниот сад и истиот треба да се разликува од статичкиот процес на коагулација, кој настанува "*in vitro*".

Пациентите со тромботични заболувања вообичаено се на возраст кога почесто имаат потреба од изведувањето на некоја оралнохирушка интервенција. При ваквите интревенции кај пациентите со орална антикоагулантна терапија постои зголемен ризик од можно продолжено постекстракциско кравење.

Во секојдневната стоматолошка пракса постојат поделени ставови и мислења околу тоа дали да се прекине, редуцира или да се продолжи со антикоагулантната терапија без да се промени нивото на истата, кога е донесена индикација за радикална терапија.

Во литературата^{8,12,15,17,78,80,96,118,184} постојат извесни дилеми и контраверзности во врска со овие прашања и мислењата се поделени. Се смета дека кај овие пациенти, пред да бидат подложени на оралнохирушка интервенција, потребно е да се изврши процена и да се исклучи можниот ризик од тромбоемболија, но и да се минимизира можниот ризик од продолжено кравење после извршената интервенција.

Реализацијата на ова истражување беше мотивирано и поттикнато од намерата за што поголемо намалување на ризикот од компликации, кој може да биде од типот на пролонгирано кравење, како последица на оралнохируршкиот третман, или развој на тромбоемболија кај пациентите со тромбофилични состојби.

Водечки императиви во поставувањето на истражувањето во оваа докторска теза беа прецизирање и дефинирање на соодветен пристап и подготовкa (клиничка и лабораториска) на пациентите со орална антикоагулантна терапија, коишто ќе гарантираат основа за квалитетно изведување на индицираниот терапевтски третман и обезбедување на соодветен локален хемостатски ефект.

Гледано од пошироко ова истражување треба да претставува проширување и продлабочување на знаењата за тромботичните состојби, поткрепени со најсовремените дијагностички и клинички анализи. Со употребата на современи клинички и лабораториски методи се постигна да се потврдат и вреднуваат овие современи сознанија, и воедно да се толкуваат преку заемната зависност и условеност на научните истражувања и резултатите од оваа докторска дисертација, што секако ќе има допринес во нашиот секојдневен контакт со оваа проблематика.

Со претставувањето на резултатите и извршените анализи се оствари главната цел на ова испитување - потврдување на генералната хипотеза - дека беше потребно прецизно утврдување на причинските зависности меѓу параметрите на категоризација на тромботичното заболување, од една страна, и дефинирање, концепирање на постапките на оралнохируршката процедура, од друга страна.

Реализацијата на научно-истражувачката цел се оствари во изнаоѓање на врска и релација во дефинирање на односите меѓу ризикот од крвавење при определени стоматолошки процедури и постојниот ризик за развој на тромбоемболизам поради постоење на кардиоваскуларното заболување кај пациентот.

Имајќи ја предвид комплексноста и сложеноста на поставените цели, сметаме дека нашето испитување во оваа докторска дисертација овозможува да се добие реална и објективна клиничка проценка за различни (според клиничка дијагноза) пациенти, а со тоа и стручна подготовка на овие пациентите, за коишто заеднички именител е тоа што примаат орални антикоагулантни лекови и имаат потреба за оралнохируршка интервенција.

Оваа докторска дисертација, како научно истражување дава одговор на прашањата кои си ги поставивме и воедно, изнаоѓа одговори и толкувања и на оние прашања кои се наметнаа во тек на испитувањето.

Врз основа на податоците и резултатите од научните истражувања од понова дата 2, 4, 5, 13, 15, 43, достигнувањата во дијагностиката^{9, 80}, клиничката валоризација и категоризацијата на болните со тромбофилични состојби^{78, 94, 108, 113, 114, 128}, се почесто современите научни сознанија го насочуваат вниманието со респект кон реализацијата на безбедно и квалитетно извршување на оралнохируршките процедури (*Beirne*²¹, *Benoliel*²², *Bernardoni-Socorro* и сор.²³, *Blinder*²⁷, *Douketis*⁵⁹, *Johnson-Leong*⁹⁴, *Kostovska*⁹⁷).

По спроведената анализа и обработката на податоците, добиените резултати може да се коментираат и да се споредат со резултатите и искуствата на останатите автори од светската литература^{13, 15, 18, 44, 71, 149}. Со реализацијата на зададените цели, се овозможи да се истакне најсовремениот начин на видување на зададениот комплексен проблем и објективно, да се искаже мислењето за реализираното испитување, поткрепено со добиените резултати.

Од друга страна, што е исто така од особена важност, не беше можно да се добијат одговорите на сите можни прашања и збиднувања за целокупната активност на комплексниот и сложен систем на хемостазата кај пациентите со тромботични заболувања и орална антикоагулантна терапија. Затоа, потребно е да се спроведат поопсежни и подетални испитувања, на пр. со вклучување на поголем број испитаници, коишто би биле предмет на некои идни истражувања или проекти.

Современиот начин на живот (брз, динамичен и секојдневно исполнет со најразлични стресови и стресори) всушност е наметнат и условен од брзиот социоекономски развој. Динамиката на урбаниот живот, во период на економски и политички транзициски процеси има непобитно влијание и врз општата здравствена

состојба, за кое укажува рапидно зголемениот број заболени од кардиоваскуларни и тромботични заболувања.

Во последните години старосните граници на пациентите со тромботични заболувања се поместени и ја опфаќаат не само повозрасната група, туку и популацијата во млада и средна возраст, односно индивидуи кои се во најактивните години од работниот и животниот век, што претставува не само медицински, туку и социолошки и економски проблем^{149, 150, 156}.

Како резултат на ова, во последните дваесетина години публицирани се голем број научни студии (*Beirne*^{19, 20}, *Blomgren*²⁹, *Dodson*⁵⁸, *Evans*⁶², *Kearon*⁹⁵, *Knezevic*⁹⁶, *Madrid*¹¹⁴, *Okada*¹²⁸), кај кои предметот на истражување повторно е фокусиран во изнаоѓањето на поквалитетен пристап со воведувањето на специфични лабораториски анализи во контролата на оралната антикоагулантна терапија, и со тоа во оралнохируршкиот тераписки третман кај пациенти со тромботични состојби.

Истражувачкиот материјал на ова испитување беше ограничен на индивидуи кои беа испратени или самите дошле како пациенти до ЈЗУ Универзитетски Стоматолошки клинички центар “Свети Пантелејмон”. Во ова испитување не е вклучена причината зошто тие се обратиле на Клиниката за орална хирургија. Сепак резултатите обезбедуваат релевантни и употребливи податоци кои се потребни за современ стоматолошки и оралнохируршки третман на овие болни и воопшто, за познавањето на оваа проблематика.

Појдовна точка во нашето истражување беше детална лична и фамилна анамнеза, клинички преглед, дополнети со анализа на рендгенографии на забите. Демографските и преоперативните фактори, во кои спаѓаат полот, возрастта, прашања од анамнезата и локација на забот се согласни со повеќето испитувања кај нас и во светот (*Aldous*⁴, *Al-Mubarak*⁵, *Anavi*⁸, *Balderston*¹³, *Bridbord*³⁵, *Carter*⁴⁴, *Chiarini*⁴⁶, *Devani*⁵¹, *Herion*⁸⁰, *Troulis*¹⁶³, *Ugrinov*¹⁶⁴, *Wahl*¹⁷¹, *Wahl*¹⁷²).

Во студијата анализирани се **пет испитувани групи** со вкупно 260 испитаници и тоа 137 (52.7%) мажи и 123 (47.3%) жени. Само во контролната група /KG/ и првата група испитаници /N1/-TDV и женскиот **пол** е позастапен од машкиот.

Четирите испитувани групи содржат по 60 испитаници, во зависност од основното заболување заради кое примаат орална антикоагулантна терапија: прва група /N1/ со тромбоза на длабоки вени /TDV/; втора група /N2/ со прележан миокардијален инфаркт /MI/; трета група /N3/ со цереброваскуларен инсулт /CVI/ и четвртата група /N4/ со исто толку испитаници, со вградени вештачки срцеви валвули /VSV/ или абсолютна аритмија /AA/. Контролна група /KG/ ја претставуваа 20 здрави лица.

Во зависност од употребениот локален метод за хемостаза четирите испитувани групи од истражувачкиот материјал беа поделени на по три подгрупи:

подгрупа А, В, С /по 20 испитаници/ и тоа: подгрупа А со сорбацел газа, подгрупа В со фибринско лепило и подгрупа С со транексемична киселина.

Kruskal - Wallis - овиот тест покажува дека помеѓу петте испитувани групи нема статистички значајни разлики ($H = 4.59$ $p = 0.332$) во однос на полот /табела бр.1 и графикон бр.1/. Оваа анализа покажува дека испитуваните групите без разлика на половата структура можат да бидат споредени со контролната група, како и меѓу себе.

Во ова испитување беа вклучени испитаници на **возраст** од 32 до 92 години. Имено, контролната група ја сочинуваа здрави испитаници од 32 - 55 години и просечна возраст од 42.8 години. Испитаниците во четирите испитувани групи, со исклучок на четири, беа на возраст од 50 до 81 година, односно тројца испитаници беа на возраст под 50 години (44, 45, 48 години) и еден испитаник беше над 81 година (92 години). Просечната возраст на испитаниците се движеше од 60.6 години кај четвртата до 66,3 години кај третата испитувана група.

Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 35.44$ $p = 0.00001$) помеѓу петте испитувани групи во однос на возраста на испитаниците /табела бр. 2, 3 и графикон бр. 2/. На табела бр. 3 покажани се разликите на просечните вредности на возраста помеѓу сите испитувани групи поединечно. Статистичка сигнификантна разлика постои меѓу првата (TDV) и третата (CVI) група ($p=0.0075$), третата (CVI) и четвртата (VSV) ($p=0.00048$), како и меѓу контролната група и четирите испитувани групи, каде сите испитувани релации имаат иста вредноста ($p=0.000017$).

Спроведената анализа покажува дека постои статистичка разлика во однос на возраста, што всушност е и логична разлика, бидејќи пациентите со цереброваскуларни инсулти (трета група) обично се повозрасни.

Во достапната литература освен за дистрибуција на испитаници според полот, само неколку автори дават слични податоци за точната возраст или старосни групи на испитаниците според основната дијагноза.

*Blinder и сор.*²⁷ врши испитување на група од 150 испитаници, 85 мажи и 65 жени на возраст од 35-90 години (70 со валвуларни заболувања, 26 со атријска фибрилација, 20 со валвуларни заболувања и атријска фибрилација, 29 исхемично срце и пет испитаници со венска тромбоза). Извадени се 359 заби и INR од 1.5 - 4.

*Carter*⁴³ врши проспективно рандомизирачко испитување кај 85 испитаници, на возраст од 21 - 86 години, испитувајќи го ефектот од 5% транексемична киселина кај пациенти со ОАТ по два и пет дена од екстракцијата. Во студијата на *Evans и сор.*⁶² вклучени се 117 испитаници на возраст од 30 - 90 години.

Според возрастта на испитаниците можат да се спореди само четвртата група испитаници (VSV) од ова истражување со испитаниците од студијата на *Lund и сор.*¹¹³ каде што опфатени се 32 испитаника со вградени вештачки срцеви валвули, 29

мажи и три жени, со просечна возраст од 48 години (од 27-60 години). Во истражувањето од оваа докторска дисертација во четвртата група со вградени вештачки срцеви валвули опфатени се 60 испитаници (35 мажи и 25 жени) со просечна возраст од 60.6 години.

Во истражувањето на Димова и сор.⁵⁴ опфатени се пациенти со ОАТ на возраст од 55 \pm 8 години со различни клинички дијагнози (TDV, MI, CVI, VSV).

Во многу студии (*Raborn*¹³⁸, *Ramstrom*¹³⁹) најчесто само се вели дека во истражувањата се вклучени испитаници со старост над 18 години. Од друга страна, факт е дека старосните граници се поместени и во последните неколку декади и помладата популација заболува од кардиоваскуларни заболувања.

Важно е да се потенцира дека многу лонгitudнални студии^{19, 20, 21, 58, 95, 96, 161} се направени, кои опфаќале период најчесто од неколку години. *Wahl*^{172, 173, 174} ги обработува податоците од сите објавени поединечни случаи и презентирани резултати од лонгitudнални студии за период од четириесет години. Истражувањето во оваа докторска дисертација опфаќа пациенти во периодот од пет години (2002 - 2006).

Испитаниците беа анализирани според **видот на оралниот антикоагуланс** кој го примаат како терапија за основното заболување.

Најчесто користен орален антикоагуланс во светски рамки, според достапната литература е *Warfarin Natrium 5mg*, кој претставува 3-(*a-acetonylbenzyl*)-4-hydroxycumarin-Natrium; (*Cumadin* ® - *Merrell Dow Pharma GmbH*) или *Phenprocoumon 3mg* (*Marcumarin* ® - *Roche, Basel*).

Во нашата држава регистрирани и најчесто препишувани орални средства со антикоагулантно дејство се:

- *acenosumarol* - *Sinkum 4* ® - *Jaka 80, Sintrom® - Ciba-Geigy*,
- *aethyldicumarol* – *Pelentan* ®- *Krka; Tromexan® - Ciba-Geigy*.

Изборот на лекот со антикоагулантно дејство претставува исклучителан избор и дејството на истиот е под контрола на лекарот трансфузиолог, кардиолог или невролог. Лекот се зема според одредена шема, која ја одредува и нивото на антикоагулираност е под контрола на лекарот кој го лечи основното заболување.

Во сите испитувани групи поголем е бројот на испитаници кои употребуваат синтром - 172 (62%) испитаници, а помалку се оние кои земаат пелентан - 68 (38%). Анализата покажа дека помеѓу четирите испитувани групи постојат статистички значајни разлики ($H = 12.587$, $p = 0.0056$) во однос на лекот за орална антикоагулантна терапија. Разликите се статистички значајни помеѓу првата (TDV) и четвртата група (VSV) ($p = 0.0438$) додека меѓу другите групи разликите се незначајни ($p > 0.05$, табела бр. 4 и графикон бр. 3).

Во анализата на застапеноста на пелентанот и ситромот во подгрупите, кај подгрупите на првата испитувана група (TDV) сосема е идентичен бројот на испитаници кои употребуваат синтром (11), односно пелентан (9), затоа резултатот е $H = 0.00 p = 1.0$, /табела бр. 5 и графикон бр. 4/.

Анализата покажува дека помеѓу трите подгрупи на втората (MI), третата (CVI) и четвртата испитувана група (VSV) не постојат статистички значајни разлики ($H = 1.573 p = 0.455$; $H = 0.167 p = 0.919$; $H = 3.068 p = 0.216$) во однос на видот на оралниот антикоагуланс /табела бр. 5 и графикон бр. 5,6,7/.

Во оваа докторска дисертација беа вклучени испитаници кои примаа орални антикоагуланси во период од 1 до 17 години со исклучок на двајца (21 и 33 години).

Средни вредности на **времетраење на ОАТ** во години кај четирите испитувани групи се движеше од 4.9 до 7.7 години. Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 6.017 p = 0.000576$) помеѓу испитувани групи во однос на времетраењето на ОАТ во години /табела бр. 6 и графикон бр. 8/. Разликите на просечните вредности на времетраењето со ОАТ меѓу четирите испитувани групи поединечно презентирани се на табела бр. 7. Статистички сигнificantни разлики постојат меѓу четвртата група (VSV) со првата (TDV) и втората група (MI) ($p = 0.000678$; $p = 0.00475$).

На табела бр. 8. презентирани се средни вредности на времетраење на ОАТ во години кај подгрупите од прва, втора, трета и четврта испитувана група. Анализата покажа дека не постојат статистички значајни разлики ($F = 2.710 p = 0.0750$; $F = 1.00 p = 0.3741$; $F = 0.361 p = 0.698$) меѓу подгрупите од првата, втората и четвртата група во однос на времетраење на ОАТ во години /табела бр.8 и графикон бр.9,10,12/.

Но, исто така покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 5.104 p = 0.0091$) меѓу подгрупите од третата испитувана група (CVI) во однос на времетраење на ОАТ во години, /табела бр.8 и графикон бр.11/. Со наредната анализа покажани се разликите на просечните вредности на времетраењето со ОАТ помеѓу трите подгрупи од трета испитувана група (CVI) поединечно. Постои статистички сигнificantна разлика во релациите меѓу подгрупите на третата група и тоа: третатата подгрупа со првата ($p = 0.0315$) и со втората ($p = 0.0141$) подгрупа /табела бр. 9/.

Анализата на должината на изминатото време под терапија со ОАК е од особена важност бидејќи хроничната антикоагулираност ги зголемува ризичните фактори за компликации односно се потенцира можната инциденцата на епизоди на крвавење и тромбоемболии во тек на терапијата со ОАК (*Fihn и спр.*⁶⁶).

Покрај ваквите можни компликации, долготрајната терапија со ОАК има и други несакани дејства како: тромбоцитопенија, алопеција, остеопороза, некроза на кожата при ДВТ и други многу чести пропратни појави.

Сите овие можни компликации и пропратни појави, како и дејството на некои лекови во смисол на потенцирање или инхибирање на ОАК (синергизам и антагонизам со некои лекови), како и влијанието на поедини продукти од храната врз ОАК, претставуваат постојан мотив за клинички истражувања, за изнаоѓање и производство на нови антикоагулантни лекови (*Ansell*⁹, *Hirsh*⁸⁵, *Koh & Hunt*¹⁰³). Испитувањата се насочени за производство на синтетски инхибитори на тромбинот /ф.IIa/ како и директни инхибитори на ф.Xa (*Bauersachs & Breddin*¹⁸, *Herion*⁸⁰, *Weitz & Hirsh*¹⁷⁹).

* * * * *

Од вкупно 260 испитаници пред интервенција **антибиотска терапија** примаа 202 (77.7%) испитаници, додека 58 (32.3%) испитаници не примаа. Сите испитаници од контролната група (20) беа без антибиотска терапија. Во четирите испитувани групи поголем е бројот на испитаници кои беа под терапија со амоксицилин 151 (58%), а помалку оние со клиндамицин 51 (19.7%).

Анализата покажа дека помеѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики ($H = 66.763$ $p = 0.00001$) во однос на антибиотската терапија. Разликите се значајни помеѓу контролната група и сите останати групи ($p = 0.00001$), како и меѓу првата (TDV) и четвртата (VSV) ($p = 0.0027$), додека меѓу другите групи разликите не се значајни ($p > 0.05$), бидејќи испитаниците од контролната група не примаа антибиотски лекови /табела бр.10 и графикон бр.13/.

На табела бр.11 и графикон бр. 14, 15, 16, 17 презентирана е анализата која покажува дека меѓу испитаниците од подгрупите на првата, втората, третата и четвртата испитувана група не постојат статистички значајни разлики ($H = 0.118$ $p = 0.943$; $H = 0.802$ $p = 0.669$; $H = 1.059$ $p = 0.589$; $H = 0.151$ $p = 0.927$) во однос на антибиотската терапија на која се поставени.

Во согласност со *препораките и водачот на Американското здружение за срцеви болести од 1990 година*, во нашето испитување пред оралнохируршките процедури беше препишана следнава **пер-оралната антибиотска профилакса**: амоксицилин од 3 г, еден час пред интервенцијата и потоа 1,5 г, шест часа по првата доза. При пациенти со алергија на пеницилин, се ординира клиндамицин 600 мг, еден час пред интервенција и потоа 300 мг, шест часа по првата доза.

Пациентите со вградени вештачки срцеви валвули, покрај тоа што спаѓаат во високо ризични пациенти за развој на тромбоемболија, исто така тие се и високо ризични пациенти за **развој на инфективен ендокардитис** (IE) при поедини хируршки и стоматолошки интервенции.

Препораките на Американското здружение за срцеви болести /American Heart association - AHA/ за превенција на инфективниот ендокардитис при денталните интервенции за прв пат се оформени во 1955 година. Оттогаш до 2001 година

направени се уште осум ревизии и надополнувања на првичниот водач (*Sirois & Fatahzadeh*¹⁵²).

Водачот кој е оформлен во 1990 година има ставови и препораки кои минимално се корегирани, и денес истиот е во функција. Ги содржи препораките за превенирање на бактериски ендокардитис кај лица ризични за развој на оваа болест, степенувајќи ги како лица со висок, умерен и низок ризик.

Последниот водач објавен е во 2006 година и ги содржи најновите ставови и дополнувања на водачот и тоа /цитирам/: “од профилакса до превенција на инфективен ендокардитис за време на дентални и хируршки процедури”. Препораките се всушност извештај на работната група составена од членови на *American Heart Association, European Cardiac Society* и *British Cardiac Society* кои извршиле ревизија и дополнувања на водачот за превенција на IE, врз основа на квалификацијата на состојбата и последиците од ризикот на морбитет и морталитет кај ризични пациенти.

Ризик група на пациенти за попотенцијален развој на инфективен ендокардитис се лица со: реуматска валвуарна болест - 27%, конгенителни срцеви мани (изолирана валвуарна стеноза, бикуспидална аортна валвула, пролапс на митрална валвула) 10 -26%, пролапс на митрална валвула (која ако се манифестира со регургитација се издвојува како посебна група), хирушки корегирани конгенитални или стекнати валвуарни срцеви абнормалности, пациенти со песмејкер, корисници и зависници од наркотици, пациенти со хуман имунодефицитен синдром /AIDS/.

По изведувањето на поедини стоматолошки интервенции, најчесто по оралнохируршките, може да се развие инфективен ендокардит. Обично се јавува кај пациенти со веќе развиена срцева болест, иако кај една третина од заболените најчесто не постои никакво срцево заболување.

Во најголем број од случаите кај пациентите со постоечки кардијални дефекти се развива бактеремија, како резултат на присуство на одредени микроорганизми, коишто најверојатно ќе предизвикаат ендокардитис. Инфективниот ендокардитис (IE) може да биде предизвикан од најразлични бактерии и затоа се означува како бактериски ендокардитис. Како причинители може да се појават и други видови микроорганизми како рикеции, хламиидии, габички, паразити, вируси и тоа: околу 90% од предизвикувачите се Грам-позитивни коки, а најчести причинители од Грам - негативните микроорганизми се ХАЦЕК како група организми.

*Sirois & Fatahzadeh*¹⁵² ги потенцираат резултатите на *Drangsholt* 1998 од Универзитетот во Вашингтон кој врши епидемиолошка анализа на биомедицинската литература од 9 медицински бази на податоци, вклучувајќИ ги *Medline, Catline* и *Worldcat* и резултатите укажуваат на следново:

- повеќе од 50% од сите IE не се во врска со некоја процедура или инфекција извршена дури 3 месеци пред развој на симптомите,

- околу 8% од сите IE се поврзани со периодонтални или забни заболувања без никаква дентална процедура,
- средно време за утврдување на симптомите за развиток на IE по извршена процедура е околу 2-4 недели по интервенцијата,
- ризикот за развој на IE по дентална процедура е во сооднос 1:3000-5000 процедури,
- околу 80% од сите IE се стекнати и бактеријата е дел на ендогената флора на домаќинот (пациентот).

Се смета дека поедини оралнохирушки и стоматолошки постапки може да предизвикаат **транзиторни бактеремии** кои ретко опстојуваат подолго од 15 минути. Лицата кои се со ризик да развијат бактериски ендокардит треба да одржуваат најдобра орална хигиена за да ги намалат потенцијалните извори на бактериски жаришта. Употребата на асептични средства за промивање на устата, употребени непосредно пред стоматолошките процедури ја намалуваат веројатноста за појава на назначена бактеремија. Оптимална орална хигиена се остварува преку редовна професионална грижа и користење на стоматолошки производи (конци и ракни четки за заби, и други средства).

*Tartaro*¹⁵⁸ укажува на наодите од *Heimdal* и спр. (1990) кој ја испитувал појавата на бактериемија за време на денталните процеси, при што заклучил дека во тек на забна екстракција настанува бактериемија во 100% од случаите, во тек на апикоектомија 70%, при оперативна екстракција на импактиран трет молар во 55% од случаите, при ендодонтски третман 20%, додека при билатерална тонзилектомија во 55% од случаите. Како најчест предизвикувач бил изолиран *Streptococcus Viridans*.

Повеќето автори (*Cesareo*⁴⁵, Георгиевска-Исмаил⁷², *Lund*¹¹³, *Muthukrishnan*¹²⁶, *Muzyka*¹²⁷) потенцираат дека доколку се потребни серија стоматолошки интервенции, потребно е да се обрати внимание на временскиот интервал помеѓу постапките за да се намали потенцијалот за појава на резистентни мокроорганизми.

Заедничко за повеќето студии (*Sirois & Fatahzadeh*¹⁵², *Tartaro*¹⁵⁸, *Watzke & Watzke*¹⁷³, *Webster & Wilde*¹⁷⁴) се сугестиите дека *сите видови стоматолошки интервенции треба да се планираат и да се изведат во интервал од 9 - 14 дена и доколку е можно би требало комбинација од постапки да се планираат во рамките на истоот период на профилакса.*

Дентални процедури при кои се препорачува прескрипција на антибиотска профилакса кај високо и средно ризични пациенти се следниве: забна екстракција, периодонтални интервенции, вклучувајќи интервенции на корените /апикотомии и ресекции/, поставување на импланти и реимплантација на авулзирани заби, ендодонтски интервенции или оралнохируршки интервенции на апексите, субгингивално поставување на антибиотски препарати, поставување на ортодонтски

фиксни апарати (но не бракети), интралигаментарна локална анестезија, профилактичко чистење на заби и импланти каде се очекува крвавење.

Антибиотска профилакса не се препорачува при следниве дентални процедури: локална анестезија со шприц (освен интралигаментарна), интраканални ендодонтски и реставративни третмани, аплицирање на гумички, вадење на конци по операција, вадење на протетски изработки и ортодонтски апарати, земање отпечаток, третмани со флуризација, рендген снимања.

Превенцијата од инфективен ендокардитис пред стоматолошките интервенции не треба да претставува само прескрипција на антибиотик, туку комплетна грижа за денталното здравје на пациентот која треба да ги содржи следниве мерки: атрауматска работа, изведување на превентивни процедури се додека не се воспостави комплетно заздравување на гингивите, редовна стоматолошка контрола со флуоризација и внимание кон оралната хигиена, употреба на водички за плакнење на устата пред секоја дентална процедура, превенција од јатрогени фокуси, прескрипција на коректна доза и тип на антибиопрофилакса, според антибиограм од оралната флора, планирање на комбинација на постапки во рамки на истиот период на профилакса.

Особено важно е да се истакне дека некои антибиотици (кларитромицин, доксицилин, еритромицин, хлорамфеникол, триметоприм и други сулфонамиди, ампицилин и амоксицилин со клавулонска киселина, цефалоспорини) го потенцираат дејството на оралните антикоагуланси, при што е можно појава на продолжени крвавења.

Некои лекови го инхибираат (рифампицин), односно го намалуваат дејството на оралните антикоагуланси при што е можно појава на тромботични компликации. Односно, влијанието на поедини антибиотици практички се отчитува во измени на вредноста на INR. Ова го потврдуваат многу автори (*Bandrowsky*¹⁴, *Bhatt & Moss*²⁴, *Cesareo*⁴⁵, Георгиевска - Исмаил⁷², *Lund*¹¹³, *Muthukrishnan*¹²⁶, *Muzyka*¹²⁷, *Sirois & Fatahzadeh*¹⁵², *Tartaro*¹⁵⁸, *Watzke & Watzke*¹⁷⁵, *Webster & Wilde*¹⁷⁶).

*Aldous*⁴ потврдува дека антибиотиците го зголемуваат антикоагулантниот ефект на ОАК и затоа, заклучува тој, кога се ординараат антибиотици во коњукција со ОАК потребно е да се провери INR еден час пред секоја инвазивна интервенција и потоа, повторно да се утврди, доколку постои крвавење по инвазивните процедури.

*Bandrowsky*¹⁴ пријавува случај на продолжено крвавење кај пациент на 75 годишна возраст. Извршени се 20 екстракции (хронични пародонтити и кариозно деструирани заби). Медицинската историја е значајна бидејќи кај него се работело за коронарно бајпасирање, вградена митрална механичка вештачка валвула заради митрална стеноза и хронична атриска фибрилација. Наодите на денот од екстракциите биле PT = 20.5 сек, INR = 3.51. Извршена е оперативна екстракција со алвеолопластика и локално испирање со 4.8% транексемична киселина, според протоколот за локална контрола на хемостаза. Ординаран е амоксицилин 500 мг три

пати на ден, за седум дена. Заради продолжено и назначено крвавење по четири дена од интервенцијата пациентот е хоспитализиран. Наодите биле $PT = 31.1$ сек, $INR = 9.03$. прекинат е оралниот антикоагуланс и извршена е трансфузија со 2U свежо смрзнатата плазма. Авторите сметаат дека причина за продолжено крвавење е влијанието на антибиотикот, а помалку веројатно се грешки во протоколот за употреба на транексемичната киселина, како средство за плакнење на устата.

*Bhatt & Moss*²⁴ потенцираат дека прескрипцијата на антибиотици мора да биде многу внимателна и секоја несакана реакција треба да биде пријавена до Комитетот за безбедност на лекови и тоа само ако се употребени пред и по интервенција според протоколот кој го препорачува *Британското здружение за антимикробна хемотерапија* (3 г амоксицилин пред интервенција или 600 мг клиндамицин - еднократно). Точниот механизам на дејство на интеракција на антибиотикот и ОАК не е утврден. Се смета дека настануваат промени на ниво на активноста на антитромбин III, промени на активноста на тромбоцитите и влијание врз конверзијата на фибриноген-фибрин.

*Sulejmanagic и спор.*¹⁵⁶ спроведуваат испитување кај 43 пациенти при кое ги анализираат влијанието на амоксицилин врз вредноста на INR. Антибиотикот е ординиран во согласност со препораките на американското здружение за срцеви болести. Авторите вршат утврдување на вредностите на INR пред интервенција и пред да се ординира антибиотска терапија и потоа ги споредуваат со вредноста на INR од следниот ден по вклучена антибиотската терапија. Утврдуваат дека не постои значајна статистичка разлика меѓу вредностите на INR пред антибиотската терапија и со неа, со што се исклучува влијанието на антибиотската терапија како причина за продолжено крвавење по интервенциите, а со тоа ризикот од продолжено крвавење не е зголемен.

* * * * *

Анализата на резултати од вредностите на лабораториските испитувања ги опфати резултати од вредностите на бројот на тромбоцити, хематокрит, вредност протромбинското време (PT) и INR , $ATIII$, активаторите и инхибиторите на фибринолизата, концентрацијата на протеинот C и S , како и резултати од вредноста на факторот $XIII$.

Кај сите испитаници утврдени се нормален **број на тромбоцити** со просечни средни вредности од 256 до $306 \times 10^9/L$. Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 5.115$, $p = 0.000557$) помеѓу испитувани групи во однос на бројот на тромбоцитите /табела бр.29 и графикон бр.24/. Покажани се разликите на просечните вредности на бројот на тромбоцити кај сите испитувани групи поединечно. Статистички сигнификантни разлики се забележани меѓу првата група (TDV) со резултатите од средните вредности од втората (MI), третата (CVI) и четвртата (VSV) група испитаници /табела бр. 30/.

Резултатите од средни вредности на бројот на тромбоцитите кај подгрупите од испитуваните група покажаа нормални средни вредности.

Анализата исто така покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F=25.854$ $p=0.0001$) меѓу испитувани подгрупи во однос на бројот на тромбоцитите кај првата испитувана група - TDV /табела бр. 31 и графикон бр. 25/. Презентирани се разликите на просечните вредности на бројот на тромбоцитите помеѓу подгрупите на првата група поединечно /табела бр. 32/. Статистички сигнификантни разлики постојат помеѓу третата подгрупа со првата и втората подгрупа од првата група со TDV ($p = 0.000119$; $p = 0.000111$). Резултатите презентирани на табела бр. 31 и графикон бр. 26, 27, 28 покажуваат дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитуваните подгрупи во однос на средните вредности на бројот на тромбоцитите кај втората -MI ($F = 1.682$ $p = 0.1950$), третата - CVI ($F = 0.1863$ $p = 0.8304$), и четвртата -VSV ($F = 1.375$ $p = 0.2610$) испитувана група.

Средни вредности на **хематокрит** кај сите испитувани групи /табела бр. 33 и графикон бр. 29/ се со нормални, референтни вредности (од 38.3% до 39.4%).

Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 4.368$ $p = 0.00196$) меѓу испитувани групи во однос на средната вредноста на хематокритот. Статистички сигнификантни разлики постои меѓу четвртата -VSV група со првата - TDV и втората - MI група испитаници / $p = 0.00158$, $p = 0.0337$, табела бр. 34/.

Анализата, исто така покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 5.138$ $p = 0.00887$) меѓу испитувани подгрупи во однос на вредноста на хематокритот кај првата (TDV) испитувана група /табела бр. 35 и графикон бр. 30/.

На табела бр. 36 покажани се разликите на просечните вредности на хематокритот помеѓу подгрупите на првата група поединечно, при што постои статистички сигнификантни разлики помеѓу првата и третата подгрупа ($p= 0.00938$). Анализата на варијанса покажа дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитуваните подгрупи во однос на средната вредност на хематокритот кај втората ($F = 0.6885$ $p = 0.5064$), третата ($F = 0.3597$ $p = 0.6994$) и четвртата група ($F = 0.0256$ $p = 0.9746$, табела бр.35, графикон бр. 31-33.

Ниски вредности на бројот на тромбоцити (намален број на тромбоцити) се од особена важност, бидејќи, нормален број на тромбоцитите претставуваат значајна карика во воспоставување на нормалната хемостаза. Ниски вредности на тромбоцити се можни и би претставувале едно од несаканите негативни дејства на употребата на ОАК (*Bauersachs & Breddin*¹⁸, *Carter*⁴⁴, *Devani & Lavery & Howell*⁵¹, *Evans*⁶², *Farr & Hare*⁶³, *Gaudy*⁷¹, *Gogna & Arun*⁷³, *Herion*⁸⁰, *Hirsh*⁸⁵, *Weiner*¹⁷⁶, *Weitz & Hirsh*¹⁷⁷).

Од друга страна, бројот на тромбоцитите претставуваат огледало на функцијата на црниот дроб, а со тоа и можната добра синтеза на факторите од протромбинскиот комплекс. Намалениот број може да се рефлектира и да биде

причина за евентуално продолженото време на крвавење. Ова е потврдено во наодите од испитувањата на *Sindet-Pedersen*¹⁵¹, *Umino* и сор.¹⁶⁷.

Наодите на *Grant*⁷⁶, *Rogerson*¹⁴¹ укажуваат дека хируршките интервенции значајно ги активираат факторите на коагулацијата и фибринолизата, така што промените перзистираат и во тек на следниот ден, со постепено нормализирање до седмиот ден, а најдоцна до две недели по хируршката интервенција.

Во испитувањето, кај испитаниците утврдени се нормални вредности на бројот на тромбоцитите и хематокрит, со што е постигнат првиот услов за воспоставување на квалитетна коагулација. Од друга страна со утврдување на средните вредности на бројот на тромбоцитите исклучено е негативното дејство на ОАК во смисол на појава на тромбоцитопенија (која може да се појави како последица на хроничната антикоагулираност со орални антикоагуланси).

Резултатите од средните вредности на **протромбинско време** се прикажани на табела бр. 37 и графикон бр. 34.

Контролната група има протромбинско време со просечна вредност од 12.5 сек, коешто е во граници на нормалната вредност. Испитуваните групи имаат повисоки средни вредности за протромбинското време (продолжено протромбинско време), бидејќи истите се всушност антикоагулирани, односно ОАК делуваат на факторите од протромбинскиот комплекс, коешто се одразува на вредностите од протромбинското време.

Испитаниците од третата (CVI) и четвртата (VSV) група (20.2сек и 20.7 сек.) имаат поголема просечна вредност на протромбинското време од првата -TDV (17.8 сек) и втората - MI (19.5 сек) испитувана група. Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 64.123$ $p = 0.0001$) меѓу испитувани групи во однос на протромбинското време.

Покажани се разликите на просечните вредности на протромбинското време кај сите испитувани групи поединечно на табела бр. 38. Постои статистичка сигнификантна разлика во сите испитувани релации, освен меѓу втората со четвртата, и со контролната група. Протромбинското време на првата група во релација со просечните вредности на протромбинското време на втора ($p = 0.000299$), трета ($p = 0.000017$), четврта ($p = 0.000011$) и контролна група ($p = 0.000017$) покажа статистичка разлика, потоа втората група со четвртата ($p = 0.0202$) и со контролната група ($p=0.000016$), а третата група со четвртата ($p = 0.000013$), и со контролната група ($p=0.000011$).

Средните вредности на протромбинското време кај подгрупите од прва, втора, трета и четврта испитувана група се прикажани на табела бр. 39. Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 4.321$ $p = 0.0178$) меѓу испитуваните подгрупи во однос на протромбинското време кај првата група /табела бр.39 и графикон бр.35/. Постојат разлики на просечните вредности на протромбинското

време помеѓу подгрупите на првата група поединечно /табела бр. 40/ и статистичка сигнификантна разлика помеѓу првата и третата подгрупа од првата група ($p = 0.01313$).

Резултатите покажаа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 4.985$ $p = 0.0101$) помеѓу испитуваните подгрупи во однос на протромбинското време кај третата група -CVI /табела бр. 39 и графикон бр. 37/. На табела бр. 41 се покажани разликите на просечните вредности на протромбинското време помеѓу подгрупите на третатата група поединечно. Постои статистичка сигнификантна разлика меѓу втора и трета подгрупа од прва група ($p = 0.0101$). Утврдено е дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитуваните подгрупи во однос на протромбинското време кај втората - MI ($F = 0.1.303$ $p = 0.2796$) и четвртата група - VSV, ($F = 3.007$ $p = 0.0574$) /табела бр.39 и графикон бр.36, 38/.

Методот на определување на протромбинско време според *Quick* представува метод на одредување на активноста на протромбинот, многу корисен за одвојување на хеморагиски синдроми предизвикани од дефицит на коагулацииските фактори од протромбинскиот комплекс (II, V, VII, IX), или евентуално присуство на инхибитор на ткивен тромбопластин во крвта. Основно, се користи и при контрола на лечењето со кумаринските деривати.

*Anavi и сор.*⁸ сметаат дека оралнохируршките процедури може безбедно да се изведат при тераписко ниво од 20-30% од протромбинското време, без сигнификантно кравење.

Протромбинското време се користи повеќе од 50 години за мониторинг на антикоагулираноста. Дозата на варфаринот, користен во Америка, се одредувала врз основа на сооднос на протромбинското време (*prothrombin time ratio – PRT*). Тоа е сооднос на PT на пациентот поделено со PT од лабораторијата. Се одредува во границите од 2-2.5 од PT. Имплементацијата на методот за определување на INR се одвивал споро во UK и USA, па и во светски рамки (*Steinberg*¹⁵⁵).

Средни вредности на **INR** кај сите испитувани групи прикажани се на табела бр. 42 и графикон бр. 39. Средната вредност на INR на контролната група изнесува 0.97, додека на испитуваните групи изнесува од 2.06 за првата група (TDV) до 2.22 за трета група (CVI). Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 61.340$ $p = 0.00001$) помеѓу испитувани групи во однос на INR.

Прикажани се на табела бр. 43 разликите на просечните вредности на INR кај сите испитувани групи поединечно. Постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу средните вредности на INR на контролната група со средните вредности на првата ($p = 0.000017$), втората ($p = 0.000015$), третата ($p = 0.000013$) и четвртата ($p = 0.000015$) група испитаници.

Средни вредности на INR кај подгрупите од прва, втора, трета и четвртата, испитувана група се прикажани на табела бр. 44. Анализата /табела бр. 44 и

графикон бр. 40, 41, 42/ покажа дека не постојат статистички значајни разлики помеѓу испитувани подгрупи во однос на INR кај првата -TDV ($F = 1.144$ $p = 0.3255$), втората -MI ($F = 1.631$ $p = 0.2045$) и третата -CVI ($F = 0.2417$ $p = 0.7860$) група.

Утврдени се статистички значајни разлики ($F = 3.785$ $p = 0.0286$) помеѓу испитуваните подгрупи во однос на INR кај четвртата (VSV) испитувана група /табела бр.44 и графикон бр.43/. Разликите на просечните вредности на INR помеѓу подгрупите поединечно кај четвртата група /презентирани на табела бр. 45/ покажуваат статистички сигнификантна разлика меѓу втората и третата подгрупа од четвртата група ($p=0.0356$).

Заедничко за најголем дел од цитираната светска литература е тоа што во нив се презентирани експериментални и клинички студии каде најексплоатирани лабораториски методи се протромбинското време и INR. Во период од околу 70 години презентирани се повеќе од 200 клинички и експериментални студии, прикази на инциденти и стручни искуства од аплкацијата на најразлични локални методи за хемостаза, со цел за намалување на ризик од пролонгирано крвавење и ризик од тромбоемболиска епизода (*Benoliel*²², *Blinder*²⁶, *Caldarola*³⁹, *Димова*⁵⁵, *Hirsh & Poller*⁸⁶, *Kostovska*⁹⁹, *Steinberg & Moores*¹⁵⁵, *Sulejmanagic*¹⁵⁶).

Од раните 1940-ти год. методот за мерење на протромбинското време според Quick, претставувал основен метод за следење на нивото на оралната антикоагулантна контрола. За да се превенирана тромбозата, хематологите препорачувале нивото на антикоагулација да биде 1.5 до 3 пати од контролната вредност. Во 1978 год. СЗО препорачала стандардизирање на РТ и оттогаш во светски рамки за претставување на РТ се користи INR (*Интернационален нормализирачки однос*). INR се развила за нормализирање на РТ-тестот, базиран на сензитивноста на различни тромбопластиини. Имплементирањето на ISI, за корегирање на осетливоста на тромбопластиините, помогнал INR како резултат од една лабораторија да биде еквивалентен на INR од друга, и тоа со можност да се користат различни тробопластиини во испитувањето на примероците крв.

Емпириската релација помеѓу INR и ISI (*International Sensitivity index* - Интернационален индекс на осетливост) е базирана врз основа на испитувања за коагулација на крвта и добиените кумулативните податоци во врска со нив во периодот од 1980 до 1988 години. Тие се добиени од страна на *United Kingdom National External Assessment Scheme /NEQAS/*.

Светската здравствена организација /WHO/ во 1978 година го препорачала INR за стандардизирање и за толкување на РТ (*Benoliel*²²), во 1983 година го воведува, а во 1985 година со публицирање на водачот со препораки за презентирање на РТ се постигнало прецизност во исказување на протромбинското време, кое е значајно за определување и одржување на антикоагулантната терапија.

Во 1986 год. под спонзорство на *American College of Chest Physicians (ACP)* и *National Heart, Lung and Blood Institute* (Институт за Национално Здравје, Пулмологија и Хематологија) бил формулиран нов водич кој се однесува на антикоагулацијата.

Согледувајќи ги тогашните литературни и клинички достигнувања било заклучено дека пациентите од Северна Америка можат да бидат ефикасно третирани и со пониски дози на *Warfarin* за да ја превенираат тромбозата и во исто време да се минимизираат компликациите кои се асоцирани со антикоагулацијата. Исто така бил донесен заклучок да се користи INR за мониторинг на нивото на антикоагулација. По овој прв обид следеле две ревизии, така што во 1989 година биле предложени уште пониски дози за антикоагулантна терапија.

Во студиите на ^{149, 150} пациентите биле оперирани во терапевтски интервал дефиниран како INR 2.5-4.8 кое одговара на нивото на тромбо-тестот по *Owren* од 5 - 12% (протромбин - проконвертин од 10 - 20%). Резултатите од оваа студија демонстрираат сигнификантна редукција на крвавењето после операцијата кога била применета 5% транексемична киселина, како средство за испирање на устата. Не се развиле посеризни епизоди на крвавење помеѓу пациентите кои што испирале со антифибринолитикот.

Sindet - Pedersen во првата студијата ¹⁵⁰ ја демонстрира сигнификантната патофизиолошка улога на оралната фибринолиза во развојот на крвавењето по оралната операција, бидејќи ординираната транексемична киселина како средство за испирање на устата не предизвикува системска инхибиција на фибринолизата на сигнификантно ниво. Во овој период невозможно било да се даде некаков дефинитивен заклучок од литературата во врска со ризикот од крвавење, бидејќи некои студии го потенцираат зголемениот ризик, додека други не ги демонстрирале разликите помеѓу антикоагулантно третираните пациенти и оние од контролната група (*Anavi* ⁹, *Bandrowsky* ¹⁴, *Baudo* ¹⁷, *Beirne* ²¹, *Bernardoni* ²³, *Blinder* ²⁸, *Borea* ³³, *Cesareo* ⁴⁵, *Weibert* ¹⁷¹, *Zusman* ¹⁸⁵).

Како и да е, битно е да се потенцира дека сепак била истакната зголемената инциденца од крвавења во врска со зголемениот ефект од антикоагулантната терапија. Поради тоа, литературните податоци во периодот до 1998 година не даваат егзактни информации за компликации со пролонгирано крвавење кај пациентите третирани со орални антикоагуланси во релација со оралната операција, иако, постои одреден доказ дека ризикот од крвавење е во функционална зависност од антикоагулантното ниво кај секој пациент одделно.

Проблемите и разликите од интерпретацијата на податоците се исто најразлични, бидејќи значаен е фактот дека студиите ^{49, 63, 66, 75, 77, 79, 95, 107} во најголем број биле спроведени кај групи од пациенти во коишто сите испитаници не биле во терапевтски граници на антикоагулација, или пак тие биле со различни терапевтски интервали на антикоагулација, како што е кажано во некои студии ^{117, 121, 122, 124, 142}.

Друг аспект кој ги усложнува и комплицира компарациите е варијација на лабораториските методи, користени за да се следи ефектот на антикоагулантната терапија. Главен проблем при овие студии е големата варијација во тромбопластинските реагенси, користени за да се детерминира ефектот од антикоагулантната терапија. Овој проблем потоа бил совладан со употребата на INR, кој што обезбедил униформен мониторинг на оралната антикоагулантна терапија од една лабораторија до друга (*Herion*⁸⁰, *Herman*⁸¹, *Hirsh & Poller*⁸⁶, *Hirsh & Fuster*⁸⁷, *Hirsh*⁸⁸).

*Muthukrishnan*¹²⁶ дава критика за студијата на *Webster & Wilde*¹⁷⁶ во вид на коментар: авторот смета дека не може да се споредува ефектот на антикоагулираност преку INR меѓу варфаринот и аценокумарините, бидејќи имаат различен механизмот на дејството (разликата лежи во различниот антикоагулантен потенцијал на R - изомерите и S - изомерите).

*Weiner*¹⁷⁸ смета дека и покрај воведувањето на INR и стандардизација (униформност) на лабораториските методи, пациентите од Европа и Америка сепак различно се антикоагулирани. Пред се, во Америка најчесто ординиран орален антикоагуланс е варфаринот, додека во Европа се препишуваат аценокумарините. Со цел да се изнајде најсоодветна вредност на INR според основната дијагноза извршени се опсежни анализи. Резултатите од направените анализи на вредностите на INR кај двете популации укажуваат на разлики. Две студии од Европа покажуваат повисоки вредности на INR (повисока антикоагулираност) кај пациенти со атријска фибрилација. Извештајот се базираат врз основа на протоколи каде утврдените вредности за INR се близу до 3.0. Споредени се бројот на епизоди на тромбоемболија кај две групи: со INR од 4.0 - 4.9, и INR 2.0 - 3.0, односно 26 случаи наспроти 16 на 100 пациенти во тек на една година. Заклучено е дека подобри резултати се постигнати со помала антикоагулираност.

Нашите резултати се во согласност со наодите на *Troulis*¹⁶⁵ кој испитува пациенти од Северна Америка со ОАК и дентални екстракции. Вредностите на INR се во тераписките граници од 1.3 до 4.0 и РТ од 13-21 секунди.

Тромбо-тест по *Owren* и тромботест “*Nyco*” /*Nyegard*, Осло, Норвешка/ долго време се експлоатирани како секојдневни тестови во нашето подрачје за следење на долготрајната антикоагулантна терапија со дикумарински препарати. Тромбо-тестот по *Owren* во споредба со пртромбинското време според *Quick* е поосетлив бидејќи освен нивото на VII, пртромбинот и фактор X на коагулација, го открива и смалување на фактор IX на коагулација. Нормални вредности се 70 - 130%. При антикоагулантната терапија со дикумаринските препарати вредностите на тромбо-тестот треба да се движат помеѓу 10 - 20%.

Во испитувањата на Костовска и сор.⁹⁹ утврдени се вредности на тромбо-тест по *Owren* од 28+9 при што со редуцирање на дозата на оралниот антикоагуланс постигнато е безбеден оралнохируршки третман кај 20 испитаници, без комплекции од продолжено постекстракциски кравење и тромбоемболиски епизоди.

Во испитувањата на *Димова и спор.*^{54, 55} се презентира употребата на INR во секојдневната работа при пациенти со ОАТ и потреба од оралнохируршки интервенции. Утврдени се вредности на INR од 2-3 за различни дијагнози. Со редуцирање на дозата на оралниот антикоагуланс постигнато е безбеден оралнохируршки третман без комплекции од продолжено постектракциско крвавење и тромбоемболиски епизоди.

Средни вредности на **антитромбин III /ATIII/** кај сите испитувани групи се прикажани на табела бр. 46. Контролната група има средна вредност на ATIII од 0.185 g/L. Останатите испитувани групи имаат повисоки просечни вредности (од 0.223 - 0.229 g/L) од оние на контролната група, но и тие се во граница на нормалните вредности 0.17- 0.30 gr/L.

Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 4.512$ $p = 0.00154$) меѓу испитувани групи во однос на ATIII /табела бр. 46 и графикон бр. 44/. Разликите на просечните вредности на ATIII кај сите испитувани групи поединечно покажуваат статистичка сигнификантна разлика меѓу средната вредност на контролната група и четирите испитувани групи ($p = 0.0126$, $p = 0.00324$, $p = 0.00162$, $p = 0.000449$; табела бр. 47).

Резултатите од табела бр. 48 и графикон бр. 45, 46, 47, 48 покажаа дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитувани подгрупи во однос на ATIII кај првата - TDV ($F = 0.0510$ $p = 0.9502$), втората -MI ($F = 0.00522$ $p = 0.9947$), третата - CVI ($F = 0.0602$ $p = 0.94160$) и четвртата - VSV испитувана група ($F = 0.1992$ $p = 0.8199$).

Антитромбин III е главен физиолошки инхибитор во процесот на коагулација и фибринолиза¹⁶. Најважно кое треба да се потенцира е тоа што во циркулацијата се наоѓа: во слободна форма (40%) и во комплекс со тромбин, тромбин / антитромбин - T/AT. Утврдување на концентрацијата на ATIII преку имунохемискиот метод овозможува прецизно да се определи преку преципитација на антиген / антитело во агарозна плоча. Зголемени вредности не се од важност, но намалени вредности се од дијагностичко и прогностичко значење кај тромбофилични и тромбоемболиски манифестации и комплекции со семеен карактер (вродени), потоа здобиени дефицити при заболувања на хепар, состојби на DIK. Ниски вредности на ATIII од околу 50% доведува до тромботични манифестации^{89, 98, 101}.

Утврдените нормални, но сепак повисоки средни вредности на ATIII кај испитуваните групи во однос на контролната група, укажува дека пациентите со ОАК добро се антикоагулирани и надвор од можна потенцијална тромбоемболиска епизода пред оралнохируршките интервенции. Овие резултати се во согласност со наодите на *Honig и спор.*⁸⁹.

Резултати од вредностите на **активаторите и инхибиторите на фибринолиза** се прикажани на табелите од бр. 49 до бр. 55 и на графиконте бр. 49 - 58.

Средните вредности на **активаторите на фибринолиза** кај контролната група изнесува 72.2%. Средните вредности на активаторите на фибринолиза кај испитуваните групи се пониски од оние на контролната група и се движат во рамките на нормалните вредности од 60-120% и нешто пониско (прва - TDV (60.1%); втора - MI (56.0%); трета - CVI (57.6%); четврта - VSV (58.6%).

Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 2.513$ $p = 0.0421$) меѓу испитувани групи во однос на активаторите на фибринолиза /табела бр. 49/. Разликите на просечните вредности на активаторите на фибринолиза кај сите испитувани групи поединечно, презентирани се на табела бр. 50. Постои статистички сигнificantna разлика помеѓу средните вредности на активаторите на фибринолиза на контролната група (KG) со средните вредности на втората - MI ($p = 0.0184$) и третата - CVI ($p = 0.0457$) испитувана група.

На табела бр. 51 прикажани се средните вредности на активатори на фибринолиза кај подгрупите од четирите испитувани групи. Најниски средни вредности за активаторите на фибринолиза има третата подгрупа од втора група (50.8%). Нормални вредности имаат првата подгрупа (63.0%) и втората подгрупа (60.4) од прва група, потоа втората подгрупа (66.0%) од втората група и втората подгрупа (66.0%) од трета група. Останатите подгрупи имаат малку пониски средни вредности на активаторите на фибринолиза од нормалните вредности.

Анализата покажа дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитуваните подгрупи во однос на активаторите на фибринолиза кај првата - TDV ($F = 0.3705$ $p = 0.6920$), втората - MI ($F = 1.0405$ $p = 0.3598$), третата - CVI ($F = 2.3387$ $p = 0.1056$) и четвртата - VSV испитувана група ($F = 1.174$ $p = 0.3162$; табела бр. 51, графикон бр.50-3).

Средни вредности на инхибитори на фибринолиза кај сите испитувани групи прикажани се на табела бр. 52 и графикон бр. 54

Средните вредности на инхибиторите на фибринолиза кај контролната група изнесува 101.0%, а кај испитуваните групи се пониски од контролната група, но се движат во рамките на нормалните вредности од 60-120% (прва 76.5%; втора 69.8 %; трета 70.9 %; четврта 73.8 %).

Анализата потврди дека постојат статистички значајни разлики ($F = 9.712$ $p = 0.00001$) меѓу испитувани групи во однос на инхибиторите на фибринолиза. Исто така статистички сигнificantни разлики постојат меѓу средните вредности на контролната група со средните вредности на четирите испитувани групи ($p = 0.000050$, $p = 0.000017$, $p = 0.000017$, $p = 0.000019$) /табела бр. 53/.

Средни вредности на инхибиторите на фибринолиза кај подгрупите од прва, втора, трета и четврта испитувана група прикажани се на табела бр. 54. Најниски средни вредности на инхибиторите на фибринолизата беа утврдени кај втората подгрупа од втората група (MI) (53.9 %). Останатите подгрупи на четирите испитувани групи имаат средни вредности од 68.5 % до 87.5 %.

Анализата утврди дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитуваните подгрупи во однос на инхибиторите на фибринолиза кај првата (TDV) ($F = 0.1009$ $p = 0.9041$), третата (CVI) ($F = 1.0231$ $p = 0.3659$) и четвртата (VSV) група ($F = 0.3581$ $p = 0.7005$) прикажани на табела бр. 54 и графиконите бр. 55, 57, 58. Анализата на варијанса покажа дека постојат статистички значајни разлики ($F = 15.427$ $p = 0.0001$) меѓу испитуваните подгрупи во однос на инхибиторите на фибринолиза кај втората (MI) испитувана група /табела бр. 54 и графикон бр. 56/.

На табела бр. 55 прикажани се статистичките разлики на просечните вредности на инхибиторите на фибринолиза меѓу подгрупите на втората група поединечно ($p = 0.00012$, $p = 0.00867$, $p = 0.0448$).

Хемостазата во човековиот организам, како што е предходно нагласено, дефинирана е како баланс меѓу фибринската депозиција и фибринската резолуција.

Биолошките компоненти кои ѝ стојат на располагање на хемостазата во усната празнина се исти како и оние во другите делови на телото, иако биолошкото "сценарио" се разликува од состојбата во другите ткива, поради присуството на надворешната средина.

Бидејќи, оваа надворешна средина содржи плазминоген и активатори на плазминогенот во присуство на фибрин можно е да настане иницијација на оралната фибринолиза. Овие податоци одат во прилог на фактот дека фибринскиот депозит во усната празнина може да биде самостоен и раздвоен од активирањето на фибринолитичкиот процес на крвта, но исто така и од активаторите на плазминогенот во оралната средина. Затоа, овие сознанија ѝ придаваат сигнификантна улога на оралната фибринолиза за развој на можна постхируршка хеморагија кај здрави индивидуи. Во врска со овие наоди важно е откритието на Modig во 1983 година за значително подобра фибринолитичка активност, поради значително опаѓање на вредноста на α_2 - антиплазминот, кај пациентите со оперативни интервенции (Ramstrom¹³⁹, Sindet-Pedersen¹⁵⁰).

Sindet-Pedersen¹⁴⁹ врз основа на долгогодишните клинички проучувања соопштува дека активаторте на фибринолиза (*t-PA*) од неодамна се утврдени во развојната средина на култивирани хумани епителни клетки, и тоа од епителни клетки на оралната мукоза. Анализирајќи го хемостатскиот баланс во оралниот кавум, смета дека на местото на формирањето на фибрин е зголемен **ткивниот типски плазминоген активатор - t-PA** со кој е поврзана фибринолитичката активност.

Овие наоди ја поддржуваат хипотезата дека епителните клетки имаат потенцијал да продуцираат и ослободуваат *t-PA*, но исто така и да ја реализираат

можната улога на епителните клетки од оралната мембра на насока кон крвавења во усната празнина.

Во клиничките испитувања на *Umino и спор.*⁹⁷ 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.

Thorsen, Brommer, Suenson во истражувањата на *Beirne & Koehler*²¹ наведуваат дека иако точните механизми, кои го регулираат ослободувањето на активаторите на фибринолиза се нецелосно разјаснети, сепак добро е познато дека *in-situ* навлегувањето на *t-PA* во фибринот е битно за подоцнежното лизирање на тромбоцитниот чеп; додека, *in-vitro* испитувањата сугерираат дека, количеството на *t-PA* навлезени за време на засираувањето, заедно со количеството на плазминоген поврзано со фибринот ја детерминираат брзината со која што тромбоцитниот чеп се растопува.

Во овој случај се наметнува прашањето за тоа, какви би биле наодите при долготрајните трауматизирачки хируршки интервенции. Наодите на *Anderson и Spiess* во истражувањата на *Blinder*²⁸ ја проучувале хемостазата во тек на долготрајни микрохируршки интервенции од различни хируршки гранки. Укажуваат на хиперкоагулабилност во тек на интервенциите, која поминува во хипокоагулабилност, и истото е во зависност од должноста на интервенцијата. Најчесто хипокоагулабилноста се одржува и по 24 часа од извршената интервенција.

Антифибринолитичките лекови одамна биле применувани во клиниките и вклучуваат неколку меркапто и аминокарбоксилни киселини. Во тој контекс најчесто применувани лекови се само два: епсилон-аминокапролоичната киселина (*EACA*) и транс-4-аминометилциклохексанокарбоксилната киселина (*tranexamic acid*, *AMCA*). Нивната форма на акција зависи од нивното поврзување за лизин-врзувачките страни на плазминогенот, така што го успоруваат врзувањето на плазминогенот за фибринот. Покажано е дека *EACA* во ниски концентрации има стимулативен ефект врз плазминогенот, најверојатно од индукција на конформативните промени на молекулите на плазминоген, резултирајќи со слични на *Lys*-плазминогенот, додека *EACA* во високи концентрации ја инхибира фибринолизата (*Bernardoni-Socorro*²³, *Lieblich*¹¹⁰).

Систематски администрираната транексемичната киселина има сигнификантен хемостатски ефект кога се применува кај пациенти со хемофилија во тек на оралнохируршка интервенција. Овој ефект е најверојатно поради супресијата на фибринолизата на крвта. Интересен е податокот кој укажува дека по надворешната примена, како средство за испирање на устата, транексемичната киселината е

присутна во плунката со часови. Овие откритија предлагаат дека локалната инхибиција на оралната фибринолиза е можна со надворешна употреба на лекот. Таквата примена има предности: можна сигнификантна локална инхибиција на фибринолизата, истовремено одбегнувајќи ги системските негативни ефекти на лекот (*Carter*⁴¹, *Carter & Goss*⁴³, *Douketis*⁵⁹, *Dunn & Goa*⁶⁰, *Vinckier & Vermylen*¹⁶⁸).

Познато е дека при секоја состојба, пропратена со физичка траума и стрес, настануваат промени, најчесто пораст, на вредностите на ткивниот активатор на плазминогенот (*t-PA*). Во таа насока, како последица на повисоките вредности на активаторите пред интервенциите, настанува компензаторен пораст на инхибиторите, кои имаат за цел да ја намалат вредноста на ткивниот активатор на плазминогенот. Затоа, инхибиторите (*PAI-1*) имаат важна улога во регулацијата на фибринолизата и постоперативната тромбоза (*Димова*⁵², *Костовска*⁹⁷).

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

Првата реакција на фибринолитичкиот систем од операцијата е зголемување на фибринолитичката активност предизвикана од ослободените активатори (*t-PA*) од ендотелот. Следејќи го ова иницијално активирање, фибринолитичкиот капацитет на крвта опаѓа ("фибринолитички пад") поради зголеменото ослободување на инхибиторите (*PAI-1*). Ова опаѓање во системската фибринолитичка активност го достигнува својот минимум 24 часа по операцијата. Одговорот на фибринолитичкиот систем зависи од големината на стимулусите: малите операции имаат само несигнификантни ефекти на системската фибринолиза.

Во локалната средина, оралната операција ги индуцира промените на фибринолитичката активност. Докажано е дека плазминоген активаторите се присутни во денталните алвеоли по денталната екстракција. Потоа, индикативно е дека фибринолитичката активност на крвта од денталните екстракциски алвеоли е повисока отколку онаа на крвта одалечна од антекубиталната јама. Смесата од плунка и крв има помала фибринолитичка активност отколку онаа на плунката. Од друга страна, намалена стабилност на коагулумот, кога крвта и плунката се измешани, во споредба со коагулумот само од крв, ја поддржува хипотезата заснована врз база на присуството на плазминоген активаторите во плунката (*Borea*³³, *Bublitz*³⁶).

Во клинички услови, фибринолитичката активност на плунката иницијално ќе биде редуцирана по оралната операција зависно од инхибиторите во крвта и од

ексадатот од раната. Но, кога крвавењето и ексудацијата сопираат, фибринолитичката активност на плунката постепено се зголемува. За овој начин постојат сугестивни докази, дека локалната фибринолиза е иницирана за време на оралната операција од плазминогенот и плазминоген активаторите. Тоа најчесто се случува кога фибринот е присутен во усната празнина. Потоа, важноста од оваа локална фибринолиза ќе се зголеми со тек на времето по оралнохируршките операции, како резултат на исчезнувањето на инхибитирите на фибринолизата од плунката, кои потекнуваат од крвта и ексудатот од раната.

Иако хемофилијата A, B и von Willebrand-ова болест и антикоагулираните пациенти се различни патолошки ентитети, сите тие се карактеризираат со намалено формирање на фибрин, коешто дозволува различни заболувања да бидат споредени, бајќи го истиот тип на период и раководење за сигурно превенирање на постекстракциските и посторалнохируршките продолжени крвавења. Резултатот од оралниот антикоагулантен третман исто така кореспондира со содветно намалено формирање на фибрин.

Резултати од вредностите на **протеин Ц** и **протеин С** се прикажани на табелите од бр.56 до 62 и на графиконите од бр. 59 до бр. 68.

Средните вредности на **протеинот Ц** (табела бр. 56 и графикон бр. 59) кај контролната група изнесува 65.1 %, додека оние на четирите испитувани групи изнесува од 50.4 % до 55.7 %, (пра (TDV) 55.7, втора (MI) 53.3 5, трета (CVI) 53.4, а четврта (VSV) 50.4%). Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики меѓу испитуваните групи во однос на протеин Ц ($F = 2.571$ $p = 0.0384$). Постојат разлики на просечните вредности на протеин Ц (%) кај сите испитувани групи поединечно, /Табела бр. 56/. Разликите се всушност значајни само меѓу четвртата (VSV) испитувана група и контролната група, ($p = 0.0163$) додека сите останати разлики не се значајни.

Средни вредности на протеин Ц кај подгрупите од испитуваните група прикажани се на табела бр. 58. и на графиконите бр. 60, 61, 62, 63.

Нормалните вредности за протеинот Ц се од 60 - 120%. Само првата подгрупа од првата група има нормални вредности (60.8%) и тоа на долна граница. Останатите подгрупи имаат пониски вредности од 60% и истите се движат од 46.5% (за третата подгрупа од третата група) до 59.9 % (втората подгрупа од третата група).

Анализата на варијанса покажа дека не постојат статистички значајни разлики во однос на протеин Ц помеѓу испитувани подгрупи кај сите испитувани групи и тоа: прва ($F = 1.7122$ $p = 0.1896$), втора ($F = 2.128$ $p = 0.1238$), трета ($F = 2.582$ $p = 0.0844$), и четврта испитувана група ($F = 0.9947$ $p = 0.3761$).

Средната вредност на **протеин С** кај контролната група изнесува 74.5 % и се во граници на нормалните вредности за протеин С (60-120%). Останатите четири испитувани групи имаат средни вредности од 54.5 до 56.7% /табела бр. 59 и графикон бр. 64/.

Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики меѓу испитуваните групи во однос на протеин С ($F = 4.802$ $p = 0.00094$), /табела бр. 59 и графикон бр. 64/. На табела бр. 60 прикажан е тестот кој ги покажува разликите на просечните вредности на протеин С кај сите испитувани групи поединечно. Статистички сигнификантна разлика постои во испитуваните релации помеѓу контролната група со четирите испитувани групи ($p = 0.00197$; $p = 0.00035$; $p = 0.0013$; $p = 0.00068$).

Средни вредности на протеин С кај подгрупите од четирите испитувани групи иако на долната граница, имаат нормални вредности: втора подгрупа од прва група (64.3%), прва подгрупа од втора група (61.3%) и втора подгрупа од трета група (61.1%), /табела бр. 61/. Средните вредности на останатите подгрупи од четирите испитувани подгрупи се под нормалните вредности за протеинот С и се во границите од 47.6 % (трета подгрупа од првата група) до 58.1 % (првата подгрупа од првата група).

Анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики меѓу испитуваните подгрупи во однос на протеин С кај прва -TDV ($F = 5.934$ $p = 0.00455$) и втора -MI испитувана група ($F = 3.988$ $p = 0.0239$), /табела бр. 61 и графикон бр. 65,66/. Разликите на просечните вредности на протеин С меѓу подгрупите поединечно за првата група /табела бр. 62/ и втора /табела бр. 63/ покажуваат постоење на статистички сигнификантни разлики меѓу втората и третата подгрупа од првата група ($p = 0.00349$) и меѓу првата и втората подгрупа при втората група ($p=0.0246$).

На табела бр.61 и графикон бр.67 прикажани се резултатите според кои нема статистички значајни разлики помеѓу испитуваните подгрупи во однос на протеин С кај третата - CVI ($F = 1.548$ $p = 0.2214$) и четвртата -VSV испитувана група ($F = 0.8879$ $p = 0.4171$).

Во испитувањата на *Kostovska* и сор. ⁹⁷ опфатени се 52 испитаници со тромбоза на длабоките вени. Утврдени се концентрација на специфичните маркери за длабока венска тромбоза: протеин Ц, протеин С, APCR активност /активирана резистентност на протеин Ц/ и мутација фактор V Laden по двонеделен прекин на оралните антикоагуланси. Резултатите укажуваат дека ниските концентрации на специфичните маркери претставуваат потенцијал ризик фактор за развој на тромбоза. Овој вид испитувања се препорачуваат за прогноза и дијагностицирање на тромбофилични пациенти со хередитарен синдром.

Според Kehlet хируршката траума и модифицираниот ефект на болката се причина за започнување на можни компликации, како што се инфекцијата и

хеморагијата. Поточно, како последица на активирањето на хуморалните супстанци: простагландинот, кининот, леукотренот, интерлеукинот-1, како и тумор некротичниот фактор можно е настанување на споменатите компликации.

Интерлеукинот-1, како медијаторот на воспалителната реакција и тумор некротичниот фактор доведуваат до прокоагулантни промени во ендотелните клетки. Тука спаѓаат синтезата и секрецијата на тромбопластинот, антигенската активност на *F VII*: фактор *v. Willebrand*, потоа активност на инхибитор на активаторот на плазминогенот-1 (*PAI -1*) со истовремено смалено создавање и секреција на ткивниот активатор на плазминогенот (*t-PA*).

Сите овие наоди индицираат дека ендотелните клетки партиципираат во контролата на коагулацијата, тромбоцитната активација и дисолуција. Во оваа смисла се и многуте различни материји кои се произведуваат од ендотелните клетки. Така на пример, *простациклинот (prostaglandin I₂, PGI₂)* кој претставува силен вазодилататор и инхибитор на тромбоцитната функција, служи да ја превенира адхезијата на ендотелот. Додека пак, *тромбомодулинот* кој е лоциран на површината на сите ендотелни клетки, освен на оние во микроциркулацијата на хуманиот мозок, го модулира создавањето на тромбин. Комплексот *тромбин-тромбомодулин* го активира протеинот *Ц* во плазмата. Активираниот протеин *Ц* на враќање го инхибира идното генерирање на тромбин со повратна инактивација на *F. Va* и *F.VIIIa*⁶⁹.

Резултати од вредностите на **фактор XIII** прикажани се на табелите бр. 64 и бр. 65 и графиконите од бр. 69 до бр. 73. Средните вредности на фактор XIII се во границите на нормалните вредности (60-120%) и се движат од 87.2% до 89.6% (првата - TDV 88.9%, втора - MI 88.5%, трета - CVI 87.7 %, четврта - VSV 87.2% и контролната група 89.6%). Анализата покажа дека не постојат статистички значајни разлики помеѓу испитуваните групи во однос на фактор XIII ($F = 0.1863$ $p = 0.9453$).

Средните вредности на фактор XIII кај подгрупите од прва, втора, трета и четврта испитувана група прикажани се на табела бр. 65. Најниски средни вредности на фактор XIII има третата подгрупа од втората група /83.9/, највисоки втората подгрупа од втората група /92.1/, коешто повторно значи дека сите подгрупи од четирите групи имаат нормални средни вредности на фактор XIII.

Резултатите покажуваат дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитувани подгрупи во однос на фактор XIII кај првата - TDV ($F = 0.2498$ $p = 0.7797$), втората - MI ($F = 2.5847$ $p = 0.0842$), третата - CVI ($F = 1.1407$ $p = 0.3267$) четвртата - VSV ($F = 0.1416$ $p = 0.8682$) група, /табела бр. 65 и графикони бр.70 - 73/.

Факторот XIII е одговорен за постигнување на стабилност и нерастворливост на створениот фибрин, по конверзијата од фибриноген, кој најверојано со помош на трансаминација, предизвикува интрамолекуларна агрегација на фибрин.

Дефицит на фактор XIII се наследува автосомно доминантно и во тој случај се јавуваат многу изразени крвавења кои клинички личат на хемофилија. Се манифестираат веднаш по раѓање, уште при подврзувањето на папочната врвка. Карактеристика за овие хеморагиски синдроми се доцни крвавења, по 24-30 часа од воспоставување на нормалната хемостаза.

Определување на концентрација на фактор XIII се изврши со монојод ацетат (според метод на *Sigg* и *Duckert*). Познато е дека FSF реверзibilno се инхибира со монојод ацетат, кој потоа овозможува коагулумот да биде растворлив под дејство на уреа. Степенот на растворливост се запишува и збирот на сите резултати во различните концентрации на *MJA* и во различното време ја дава вредноста за фактор XII, изразена во проценти, со помош на стандардна крива. Средните вредности на фактор XIII кај сите испитаници, беа во границите на нормалните вредности (60 -120%) и се движат од 87.2% до 89.6%. Овие нормални вредности се потврдија и со контролните прегледи од аспект на можно продолжено крвавење по 48 часа, бидејќи при ниту еден случај не постоеше пост-оралнохируршко екцесивно крвавење.

*Padmanabhan*¹³¹ презентира два одделни случаи на дефицит на фактор XIII. Имено, се работело за две млади жени (29 и 22 години) кои имале по неколку спонтани абортуси во првото тромесечје од гравидитетот, пропратени со екцесивни крвавења. Анамнестички кажуваат дека имале обилни менструални крвавења, потоа крвавења по екстракција на заб. Кај едната пациентка постекстракциското продолжено и назначено крвавење завршило со хоспитализација и трансфузија на крв. Подоцна, извршени се детални испитување: коагулацијски профил, кардиолошки и тироиден профил, кариотипизација, при што утврден е нормален здравствен статус. Исто така утврдени се нормални наоди од основните испитувањата на хемостазата. И покрај утврдените уредни screening тестови, анализите се проширени, при што извршен е тестот на растворливост на коагулум со уреа. Добиен е позитивен резултат со што конечно се утврдила причината за екцесивно крвавење кај првата и втората пациентка: дефицит на фактор XIII.

Дефицитот на фактор XIII кај машкиот пол е поврзан со олигоспермија или аспермија. Стакнат дефицит на фактор XIII досега не е утврден.

Moroi и *Aoki* во истражувањата на *Hirsh*⁸⁸ потврдуваат дека α_2 - антиплазминот (α_2 - AP) е инхибиторот кој исто така учествува во регулацијата на фибринолизата. Тој интерфеира со адсорпцијата на плазминогенот во фибрин. Индуциран од факторот XIIIa, инхибиторот е инкорпориран во фибринот за време на неговото вкрстеното поврзување, поддржувајќи ја неговата антиплазминска активност. Во истражувањата на *Aoki* се укажува дека клиничкото значење на α_2 - AP е поткрепено со големи хеморагични проблеми видени кај пациентите со конгенитален дефицит.

*Vogel*¹⁷¹ го потенцира влијанието на коагулацијскиот XIII-ти фактор, фибрин-стабилизирачки фактор, кој е потребен за формирање на стабилен крвен коагулум.

Авторот презентира ниски вредности на факторот, заради вроден или стекнат дефицит кај шест случаи кои имале назначено секундарно крвавење по неколку дена од забната екстракција.

Lasaridis и *Merten*¹⁰⁶ при изведување на интервенции во оралната и максилофацијалната регија го употребиле препараторот *Fibrinklebe* кој представува биолошки, хемостатски и адхезивен систем, односно комбинација на високо концентриран фибриноген, тромбин, *F. XIII* и апротинин. Препараторот делува на втората фаза на коагулација и доведува до формирање на цврст и широк фибрински чеп. Поради присуството на апротининот, кој ја инхибира фибронолизата, овој чеп може да остане подолг период. Авторите го аплицирале препараторот кај 58 клинички случаи: со екстра и интраорални фисури, екстра орална фиксација на кожни граffтови, расцепи на усни и палатум, потоа како биолошки завој, во комбинација со биокерамички материјали, во комбинација со *Iio-dura* при реконструкција на фрактура на подот на орбитата. Брзата хемостаза и одржувањето на ткивата во контакт, овозможило полесно и позабрзано заздравување, посебно солидни хируршки резултати во смисла на подобра епителизација при отворени интраорални рани, забрзано зараснување на хируршките рани, но и модифицирање на хируршките техники кога било можно.

*Verstaete*¹⁶⁹ укажува дека комбинацијата на апротининот со транексемичната киселина најверојатно ја намалува инциденцата на одложен церебрален вазоспазам или исхемични компликации кои понекогаш може да се појават ако се примени само транексемична киселина. Исто така, потенцира авторот, апротининот е ефективен и во третманот на трауматскиот хеморагичен шок.

* * * *

Донесувањето на одлука за интервенција се направи во зависност од следниве фактори: податоци од земената историја на болест, податоци од оралнохируршките испитувања (анамнезата, статус, РТГ), резултати од лабораториските испитувања.

Потоа се изврши **категоризирање на пациентите според предложените групи** и тоа: **според видот на оралнохируршка интервенција** (екстракции - низок ризик за крвавење и оперативни интервенции - висок ризик за крвавење) и **според нивото на INR** ($INR < 2,5$ - висок ризик за тромботични испади и $INR = 2,5 - 4,5$ низок ризик за тромботични испади).

Резултати од **категоризирање на пациентите** според ризикот од крвавење и ризик за тромотични испади се прикажани на табела бр. 65, 66 и графикон бр. 74, 75.

Категоризација на испитаниците според **ризик од крварење** е прикажан на табела бр. 66 и графикон бр. 74. Од вкупно 260 испитаници 166 (63.8%) испитаници

се со низок ризик од крвавење, односно кај 166 (63.8%) испитаници извршени се екстракции, а 94 (37.2%) испитаници се со висок ризик од крвавење, односно кај нив се извршени исто толку оперативни оралнохируршки интервенции.

Резултатите покажува дека меѓу испитуваните четири групи не постојат статистички значајни разлики во однос на ризикот од крвавење ($H = 2.959$ $p = 0.3979$). Кај сите испитувани групи поголем е процентот на испитаници со низок ризик за крварење (екстракции), табела бр. 66 и графикон бр. 74.

Потенцијалниот ризик од крвавење е предмет на интересирање на многу клинички студии^{12, 49, 56, 68, 153}.

Основната цел во третманот на антикоагулираните пациенти кај кои е индицирана хируршка интервенција е да се превенира можното продолжено крвавење, но со истовремена заштита од ризик од тромбоемболија. Основен лабораториски метод со кој може да се процени антикоагулираниот статус кај тромботични пациенти претставува утврдувањето на INR (*Benoliel*²², *Blinder*²⁶, *Dimova*⁵⁵, *Steinberg*¹⁵⁵, *Sulejmanagic*¹⁵⁶).

Во студијата на *Beirne*¹⁹ се истакнуваат ставовите на Бирото за храна и лекови /Food and Drug Administration/ од кои се уште не го одобруваат ординарање на нискомолекуларниот хепарин кај испитаници со вградени вештачки срцеви валвули, а затоа како премостувачка терапија почесто го препорачуваат нефракциониран хепарин кај пациенти со висок ризик за развој на артериска тромбоемболија.

Категоризација на испитаниците според **ризик од тромбоза** е прикажан на табела бр. 67 и графикон бр. 75.

Од вкупно 240 испитаници со орални антикоагуланси 67 (25%) испитаници се со низок ризик од тромбоза, односно кај 67 испитаници средните вредности на INR се меѓу 2,5 - 4,5, а 173 (75%) испитаници се со висок ризик од тромбоза, односно 75% испитаници имаат средните вредности на INR < 2,5.

Анализата покажува дека меѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на ризикот од тромбоза ($H = 4.515$ $p = 0.2109$). Кај сите испитувани групи поголем е процентот на испитаници со висок ризик за тромбоза, односно 75% испитаници имаат средните вредности на INR < 2,5 прикажано на табела бр. 67 и графикон бр. 75.

Врз основа на добиените наоди и индицираната интервенција, а по предлог на трансфузиолозите, се заведе став за понатамошната постапка:

- Кај испитаници од **првата група со тромбоза на длабоките вени (TDV)** се изврши прекин или намалување на оралниот антикоагуланс пред интервенција /во зависност од вредноста на INR/.
- Кај испитаници од **втората група со инфаркт на миокардот (MI)** не се прекина, односно не се намали оралниот антикоагуланс пред интервенција.

- Каде испитаниците од **третата група со мозочен инсулт (CVI)** не се прекина, односно не се намали оралниот антикоагуланс пред интервенција.
- Каде испитаниците од **четвртата група со вештачки срцеви валвули (VSV) и апсолутна аритмија (AA)** беше прекинат оралниот антикоагуланс 4-5 дена пред интервенција, потоа интравенски беше вклучен нефракциониран хепарин или субкутано, нискомолекуларен хепарин. Потоа се изведе оралнохируршката интервенција. Со истата терапија (хепарин) се продолжи до 12 часа по интервенцијата, а потоа пациентот се префрли на истиот орален антикоагуланс.

Каде секој испитаник по извршување на оралнохируршката интервенција се примени по еден од предложените методи за локална хемостаза (сорбацел газа, фибринско лепило и транексемична киселина).

Каде поедини пациенти од првата (TDV), втората (MI) и третата (CVI) група, како и каде сите испитаници од четвртата (VSV) група се спроведе профилактички режим на антибиотска терапија. Поточно, од вкупно 260 испитаници 202 (77.7%) испитаници примаа антибиотска терапија пред интервенција, додека 58 (32.3%) испитаници не примаа. Сите испитаници од KG (20) беа без антибиотска терапија. Во четирите испитувани групи поголем е бројот на испитаници кои беа под терапија со *amoxicillin* 151 (58%), а помалку оние со *clindamycine* 51 (19.7%).

Ризикот за тромбоемболија зависи од неколку фактори, вклучувајќи ги и клиничките индикации за антикоагулација¹⁹, а таа е потребна во менаџментот на пациентите со имплантирани вештачки срцеви валвули, хронична атријална фибрилација, хиперкоагулабилни состојби, дефицит на протеин Ц и С, дефицит на антитромбин III, антифосфолипидниот (AFA) синдром, венска и артериска тромбоемболија и цереброваскуларна болест. Сепак, сите пациенти немаат подеднаков ризик за развој на тромбоемболија.

Пациентите со вградени вештачки срцеви валвули се високоризични пациенти и ризикот е во функционална зависност од локацијата и типот на протезата (механичка или биолошка). Инциденцата на тромбоемболија е помала кај аортните протези во однос на митралните вештачки валвули (*Beirne*¹⁹).

Ризикот за тромбоемболија кај пациентите со атријска фибрилација е во зависност и од неколку други фактори. Зголемен ризик постои при повозрасни пациенти (>75 години), хипертензија, дијабет, лева вентрикуларна дисфункција.

Каде пациентите со пулмонална тромбоемболија и тромбози на длабоките вени, ризикот за развој на тромбоемболична епизода е најголем непосредно по отпочнување на антикоагулантната терапија. По 2-3 месеци од антикоагулираноста ризикот за развој на тромбоемболија се намалува (*Beirne*¹⁹, *Hirsh*⁸³).

Антикоагулираните пациенти се класифицираат во високо, средно и ниско ризични пациенти за развој на тромбоемболија. Се смета дека пациентите со висок и среден ризик не би смееле да имаат антикоагулацијата со промени на терапиското

ниво или да имаат минимални периоди со субтераписка антикоагулација (*Al-Mubarak и сор.⁵, Beirne^{19,20}*).

Според *Douketis*⁵⁹ кај пациентите со висок ризик постои ризик (потенцијал) за развој на артериска тромбоемболија од 10% годишно, односно ризик за развој на венска тромбоемболија повеќе од 10% месечно. Кај пациентите со среден ризик постои ризичност за развој на артериска тромбоемболија од 5-10% на годишно ниво, односно месечно од 2-10% ризик за развој на венска тромбоемболија. Кај пациентите со низок ризик постојат пониски вредности за ризичност за развој на артериска тромбоемболија и тоа помалку од 5% на годишно ниво, односно месечно помалку од 2% ризик за развој на венска тромбоемболија.

Во нашето испитување категоризација на испитаниците според ризик од тромбоза беше извршен според нивото на антикоагулираност, односно според вредноста на INR: од вкупно 240 испитаници со ОАК помалку испитаници (25%) беа со низок ризик од тромбоза, односно кај 67 испитаници средните вредности на INR се меѓу 2,5 - 4,5, а повеќе испитаници (75%) беа со висок ризик од тромбоза, односно 173 испитаници имаат средните вредности на INR < 2,5.

Можниот ризик за развој на епизода на тромбоемболија кај високо и средно ризичните пациенти се надминува со таканареченото премостувачка терапија /*bridging therapy*/ со нискомолекуларен и нефракциониран хепарин (*Weitz*¹⁸⁰).

Во оваа докторска дисертација, кај високоризичните испитаници беше извршена следнава постапка пред изведувањето на оралнохируршката интервенција: беше прекинат оралниот антикоагулантен 4 - 5 дена пред интервенција, потоа беше вклучено интравенски нефракциониран хепарин (*Heparin®-Galenika; Liquemin®-Roche*) или субкутано нискомолекуларен хепарин - енохаррин (*Clexane®-Aventis Pharma*).

Следен чекор беше изведување на оралнохируршката интервенција и се примени по еден од предложените методи за локална хемостаза. Со истата терапија (хепарин) се продолжи до 12 часа по интервенцијата, а потоа пациентот продолжи со постоечката шемата на оралниот антикоагуланс.

Повеќето автори^{1, 31, 79, 84, 94, 123, 164, 180} се согласуваат дека кај ниско ризичните пациенти за развој на тромбоемболија, а кај кои е неопходно да се изврши хируршка интервенција, може да се исклучи или да се намали оралниот антикоагуланс за 4-5 дена без да се вклучува премостувачка терапија со нискомолекуларен хепарин.

Ваквата постапка е од посебна важност бидејќи само правилна, усогласена и координирана соработка помеѓу оралните и максилофацијалните хирурзи со лекарите трансфузиолози може да обезбедат квалитетен третман кај пациентите со орални антикоагуланси. Ваквиот третман е потребно да се усогласи на институционално ниво со формирање на заеднички протокол за периодот и третманот на ризичните пациенти.

Анализата на **ургентноста на оралнохируршките интервенции** покажа дека кај 56 (21%) испитаници постоела состојба која барала ургентна интервенција додека кај останатите 204 пациенти (79%) се интервенирало исклучиво со претходен план и договор.

Сите интервенции кај контролната група немаа ургентен карактер. Анализата покажа дека меѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на ургентноста на терапијата ($H = 11.426$ $p = 0.0222$). Разликите се статистички значајни меѓу контролната и третата - CVI испитувана група ($p = 0.0256$), додека меѓу другите групи разликите не се значајни ($p > 0.05$) /табела бр. 22 и графикон бр. 20/.

Според анализата на потенцијалните **фактори за ризик на крвавење** добиени се следниве резултати: според податоците земени при анамнезата на сите (260) испитаници кај половина од нив, 50% испитаници (130) не е добиено податок дека постои некаков фактор за ризик на крвавење во тек и по интервенција (лекови кои имаат: антиагрегационо дејство ацетилсалицилна киселина - аспирин, андол, аденоzin дифосфатни инхибитори - plavix и други).

Кај другата половина постојат определени фактори за ризик на крвавење и тоа 89 (34%) испитаници примаат таблети аспирин (100 мг), додека 41 испитаник (16%) прима некои други лекови кои би можеле да влијаат на крвавењето во тек и по интервенција.

Сите испитаници од контролната група беа без други фактори за ризик од крвавење /без лекови/. Извршената анализа покажа дека меѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на другите фактори за ризик од крвавење ($H = 46.92$ $p = 0.00001$) која е прикажана на табела бр.12 и графикон бр.18.

На табела бр.13 дадени се разликите во однос на другите фактори за ризик од крвавење меѓу сите испитувани групи поединечно. Статистички сигнификантни разлики постојат меѓу првата група - TDV во споредба со втората - MI, третата - CVI и четвртата - VSV испитувана група ($p = 0.00377$; $p = 0.000278$; $p = 0.00119$), како и меѓу контролната група во споредба со втората, третата и четвртата група ($p = 0.000429$; $p = 0.000056$; $p = 0.000173$).

Само 46 (17%) испитаници потврдија дека имале некакво **претходно искуство со продолжено крвавење по оралнохируршка интервенција**, додека останатите 214 (83%) испитаници дадоа негативен одговор. Сите испитаници од контролната група немаа претходни искуства во однос на крвавењето по екстракција на заб.

Резултатите покажуваат дека меѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на искуствата со претходно крвавење по екстракција на заб ($H = 23.192$ $p = 0.0001$). Претходни искуства со назначено и продолжено крвавење при и по екстракција на заб во најголем процент потврдија 22 испитаници

од третата - CVI испитувана група (коешто претставува 37% од шеесетте испитаници од третата група, табела бр. 14 и графикон бр. 19).

На табела бр. 15 дадени се разликите во однос на другите фактори за ризик од крвавење меѓу сите испитувани групи поединечно. Статистички сигнификантни разлики постојат меѓу третата - CVI испитувана група во споредба со првата - TDV, втората - MI, четвртата - VSV и контролната група ($p = 0.0330$; $p = 0.0293$; $p = 0.0330$; $p = 0.0125$).

Аспиринот интензивно се испитувал како едно од првите употребени лекови со антиагрегациско и антитромботично дејство. Постои контраверзност во литературата^{7, 10, 11, 111} за проценките на ефектот на аспиринот врз тестовите на крвавење и загубата на крв. Заедничко за повеќето е тоа што се смета дека за секоја процедура потребно е да се прекине аспиринот од 7-10 дена. Но, постојат студии со спротивни заклучоци.

Според Little¹¹¹ најдобар screening тест за одредување на ефектот на аспиринот врз коагулацијата е утврдување на тромбоцитната активност преку функционалниот анализаторот за тромбоцитната активност (PFA-100). Ако не постои таква можност, потребно е да се утврди време на крвавење според *Ivy*.

Нестероидните антиинфламаторни средства може да ја инхибираат тромбоцитната циклохексогеназа, преку блокирање на формирањето на тромбоксан A₂, коешто ќе резултира со продолжено време на крвавење. Пациентите кај кои им се препишани лекови кои се инхибитори на рецепторите за ADP и фибриноген (*Plavix*) потребно е да не се прекинуваат или модифицираат нивните дози при оралнохирушки интервенции. Само во случај на мајорни хирушви интервенции каде се очекува екцесивно крвавење потребно е да се прекинат и тоа од најмалку седум дена пред интервенцијата, но не без претходен договор со личниот лекар.

*Amrein*⁷ вршел испитување кај 129 испитаници кои примале аспирин од 300mg една група, и 900 mg друга група, четири пати дневно, односно вкупно 1.2 грама или 3.6 грама дневно. Испитувано е времето на крвавење и тоа по неколку различни времиња од примањето на аспиринот: по 2 часа и по пет дена. Исто така мерена е загубата на крв кај испитуваите групи по хирушката интервенција изведена во два термина. Извршени се и вкрстени анализи, меѓу вредностите кај машкиот пол од едната група со вредностите од женскиот пол од втората група. Исто така извршени се корелации меѓу времето на крвавење и крвозагубата. Не се утврдени статистички значајни разлики и корелација меѓу времето на крвавење кај случаите со пролонгирано време на крвавење повеќе од 4 минути и базната вредност. Заклучува дека продолженото време на крвавење повеќе од 10 минути не резултира со зголемено губење на крв.

*Ardekian*¹¹ извршил испитување врз 39 испитаници кои примале аспирин од 100 mg дневно. Ги поделил во две групи: прва група - ја прекинале терапијата пред интервенција и втора група, кои не ја прекинале терапијата. Кај сите испитаници

измерено е времето на крвавење. Измерено е крвавењето за време на оралнохируршките интервенции. Во оваа проспективна студија за разлика од други студии, се заклучува дека ниските дози на аспирин треба да се континуирани, со што пациентите не се експонираат кон ризикот од тромбоемболија, цереброваскуларни инциденти или миокарден инфаркт пред денталните екстракции.

Од особена важност е анализата на податоците за потенцијалниот ризик од крвавење за време на интервенцијата и ризикот од крвавење по интервенцијата.

Од вкупно 260 испитаници се процени дека кај 104 (40%) испитаници би се очекувало поголемо крвавење за време на интервенциите, а кај 212 (60%) испитаници не се очекувало поголемо крвавење. Анализата покажа дека меѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на потенцијалниот ризик од крвавење за време на интервенцијата ($H = 4.566$ $p = 0.3348$) /табела бр. 26 и графикон бр. 22/.

Кај 48 (18%) испитаници се очекуваше продолжено крвавење по интервенција, а кај 212 (82%) испитаника не се очекуваше. Статистичката анализа покажа дека меѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на потенцијалниот ризик од крвавење по интервенцијата ($H = 9.960$ $p = 0.0411$), /табела бр. 27 и графикон бр. 23/. Разликите се значајни само меѓу првата - TDV и третата - CVI група испитаници ($p = 0.0071$), /табела бр. 28/.

Процената за потенцијалниот ризик од крвавење за време на интервенцијата и ризикот од крвавење по интервенцијата се базира врз стручната процена за секој поединечен случај, најпрво ценејќи ја тежината на интервенцијата при изведувањето. Потоа, беше оценет потенцијалниот ризик од крвавење кој би се очекувал по интервенцијата, кој беше во зависност од текот на интервенцијата.

Во поновата литература ваков тип на параметар за постоење на потенцијалниот ризик од крвавење за време на интервенцијата и потенцијален ризикот од крвавење по интервенцијата во компарација со тежината на интервенција, за жал, не сретнавме така што не сме во можност да ги компарираме нашите резултати.

Во цитираната литература најчесто потенцијалниот ризик од крвавење за време на интервенцијата и ризикот од крвавење по интервенцијата проценуван е врз основа на вредноста на INR. При случаите со ОАТ каде се очекувало потенцирано интраоперативно и постоперативно крвавење извршено е испирање со 5% транексемична киселина (*Bernardoni-Socorro*²³, *Borea*³³, *Bublitz*³⁶, *Carter*⁴¹, *Carter & Goss*⁴³, *Douketis*⁵⁹, *Dunn & Goa*⁶⁰, *Lieblich*¹¹⁰, *Ramstrom*¹³⁹, *Sindet-Pedersen*¹⁵⁰, *Vinckier & Vermylen*¹⁶⁸).

Литературните сознанија кои претходно ги елаборираме во врска со инцидентно откриените случаи со продолжено крвавење по извршена екстракција, честопати ги откриваат ретките дефицити на поедини фактори на коагулација, ниски вредности на протеинот Ц или протеин С, или пак на инхибиторите на фибринолизата.

*Weibert*¹⁷⁷ ги сумира резултатите од презентираните студии во периодот од 1950-60 година, кои опфатиле 241 испитаник со 500 дентални интервенции и девет постоперативни крвавења. Смета дека локалната апликација и испирање со антифибринолитици даваат најдобри резултати.

Во студија на *Troulis*¹⁶⁵ се анализираат пациенти од Северна Америка со орални антикоагуланси и потреба за дентални екстракции. Вредностите на INR се во тераписките граници од 1.3 до 4.0 и РТ од 13-21 секунди. Коментарот на *Gonty* во врска со овој труд е прецизен: со употреба на транексемичната киселина како средство за локално испирање и нискомолекуларен хепарин пред, во тек и по екстракцијата, пациентот не се хоспитализира и со тоа се намалуваат трошоците односно се заштедуваат многу финансиски средства.

Во 2002 година во UK регистрирани се повеќе од 300 000 пациенти кои примаат ОАК. Препорачаното терапиското ниво на INR е во границите 3.0-4.0, најмногу 3.5 од страна на Британското здружение на хематологи. Во студијата на *Evans* и *sop.*⁶² вклучени се 117 испитаници на возраст од 30-90 години од кои испитуваната група со ОАК ја чинат 57 испитаници а контролната група 52 испитаници. Кај пет (10%) пациенти се јавува продолжено постекстракциско крвавење.

*Dios & Feijoo*⁵⁷ соопштуваат дека во Шпанија постојат 30 болници со хематолошки одделенија кои ги респектираат препораките за екстракција на заби кај антикоагулирани пациенти. Сепак, ниеден од лекарите хематологи не препорачуваат екстракција на заби без промена на ОАТ, односно само 17 % од шпанските лекари препорачуваат прекин на ОАТ или редукција на дозата пред вадење на заб. За разлика од нив, 96% од оралните хирурзи во Северна Америка го менуваат нивото на антикоагулација кај нискоризичните тромбемболични пациенти, вклучувајќи нискомолекуларен хепарин наместо ОАК.

Интервенциите беа извршени најчесто по 10 часот наутро. Сите екстракциите, како и оперативните интервенции беа слични по тежина. Изведувањето на оралнохируршките интервенции, (опишани во метод и техники на работа) се извршија според следниов редослед на постапки:

- апликација на анестезија,
- извршување на оралнохируршка интервенција,
- изведување на локална хемостаза според предложените методи: се изведуваше во две фази: хируршка обработка на рана и апликација на едно од предложените средства за локална хемостаза,
- давање совет.

Резултатите од **локалните и општи компликациите во тек на локалното анестезирање** се прикажани на табела бр.68, 69 и графикон бр. 76, 77.

Од вкупно 260 испитаници вклучени во ова испитување кај 199 испитаници (76.5%) не се случиле никакви локални компликации, односно 233 испитаници (89.6%) немале никакви општи компликации во тек на локалното анестезирање. Локални компликации од типот на едем имале 61 испитаник (24.5%), односно 22 (10.4%) испитаника имале општи комплекции од типот на краткотрајна синкопа.

Резултатите покажуваат дека меѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на: локалните компликации ($H = 5.3909$ $p = 0.2495$) и општите компликации при локалната анестезија ($H = 1.3520$ $p = 0.8525$).

Во студијата на *Wu*¹⁸³ презентираат се ставовите на американското здружение за регионална анестезија (*American Society of Regional Anesthesia - ASRA*) во врска со регионалното анестезирање и антикоагулантите средства (оралните, хепарините). Исто така се истакнува влијанието на антиагрегантите лекови, тромболитици и фибринолитици. Се проценува развојот на една поретка компликација во тек на анестезирањето - неуроаксијален хематом, во зависност од видот на регионална анестезија (спинална, епидурална). Се заклучува дека изборот на регионалната анестезија сепак треба да се изврши врз индивидуална процена на антикоагулираните пациенти.

Анализата на **стоматолошките дијагнози** покажува дека најчеста причина за екстракција бил хроничен пародонтитис кај испитуваните групи (прва (TDV) 45%; втора (MI) 40%; трета (CVI) 41.7%; четврта (VSV) 43.3 %), потоа гангренозни корени (10%; 25%; 18.3%; 18.3%) и пародонтопатија (15%; 10%; 8.3%; 13.3%). Значи, според стоматолошката дијагноза, повеќе од 40% од испитаниците од четирите испитувани групи имале хроничен пародонтит, а од 10- 25% од испитаниците имале гангренозен корен /табела бр. 16, 17, 18, 19/. Кај 30% од испитаниците од контролната група бил дијагностициран гангренозен корен, а кај 25 % хроничен пародонтит /табела бр. 20/.

На табела бр. 21 даден е приказ на екстрактирани заби по групи на испитаници и тоа во првиот дел на табелата прикажана е **дистрибуцијата на заби** по поедини групи на заби по квадратни. Извршени се 429 екстракции од кои 260 (61%) во горната вилица, а 169 (39%) во долната вилица. Најмногу заби (115) се екстрактирани во третата испитувана група.

Според анализата на извршените интервенции кај петте групи испитаници се покажува дека кај 166 /63.8%/ испитаници извршени се екстракции, а кај 94 /36.2%/ оралнохируршки интервенции. Најчести **оперативни оралнохируршки интервенции** се екстракција на импактирани заби, (прва 10%, втора 5%, трета 8.3%, четврта 8.3%, контролна група 15%) радикуларни цисти (прва (TDV) 6.7%, втора (MI) 5%, трета (CVI) 6.7%, четврта (VSV) 1.7%, контролна група 10%) пародонтопатија, пост екстракциски егзостози и др.

Резултатите покажуваат дека меѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на видот на оралнохируршката интервенцијата ($H = 2.511$ $p = 0.6425$) /табела бр. 23 и графикон бр. 21/.

Над 75% од испитаниците од четирите испитувани групи имаа **екстракција на еден и два заба**. Кај испитаниците од контролната група 90% имаат екстракција на еден заб /табела бр. 24/.

Анализата на застапеноста на **бројот на сеансите** укажува на тоа дека во најголем број случаи интервенирано е во една сеанса, односно кај 222 (85%) од испитаниците интервенирано е во една посета, кај 22 испитаника (8.4%) интервенирано е во две посети. Само кај двајца испитаника (0.7%) интервенирано е во шест посети. Резултатите покажуваат дека меѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на бројот на сеанси, односно прегледи ($H = 6.307$ $p = 0.1774$), /табела бр. 25/.

Интервенциите кои ги извршивме во нашето испитување беа слични по тежина и времетраење. Всушност, тоа беа основните предуслови кои се запазени и кои дозволија екстракциите на различни заби да се вклучат во испитувањето. Заедничко за сите екстракции е тоа што сите беа типични според видот и истите беа направени без никакви компликации во тек на изведувањето. Оралнохируршките оперативни интервенции беа извршени во еднакви стерилни услови со максимално внимателно и експедитивно изведување.

*Grignani*⁷⁷ потенцира дека денталните и периодонталните заболувања претставуваат важен клинички и социјален проблем кај пациентите со хеморагичната дијатеза. Можноста за нивно надминување зависи од типот на хеморагиското заболување. Постигнувањето најдобри резултати при хируршките интервенции кај овие пациенти, према истиот автор, се овозможува преку балансирана комбинација на општ и локален третман.

*Taylor и сор.*¹⁵⁹ вршат испитување кај 67 возрасни испитаници и ја утврдуваат корелацијата меѓу периодонталните воспаленија на забите, системските воспаленија и тромботични маркери (*CRP, t-PA, PAI-1, fibrinogen*) како ризик за кардиоваскуларни заболувања. Наодите укажуваат дека постоење на заби со дијагноза пародонтитис го зголемуваат ризикот за развиток на инфаркт на миокард и мозочен удар. Со третманот на пародонтитите (екстракции и апикотомии) се намалуваат ризиците од тромботични епизоди кај кардиоваскуларни заболувања.

Во истражувањето на *Димова и сор.*⁵⁴ најчеста стоматолошка клиничка дијагноза кај пациенти со ОАТ била хроничен пародонтитис (50% од случаите), потоа пародонтопатија (27%) и гангренозни корени (23%). Според број на сеанси и број на екстрагирани заби, најчесто при една посета екстрагиран е еден заб.

*Okada и сор.*¹²⁸ ги испитуваат факторите кои влијаат и допринесуваат за големината на постоперативното крвавење. Покрај возраста, полот, утврдената вредност на РТ и INR авторите сметаат дека големо влијание има и бројот на

извадените заби, состојба на забите пред екстракцијата - стоматолошката дијагноза (радиолуценца на апикалниот дел), како и големина на постекстракциската рана кај пациентите со ОАТ.

* * * * *

Современиот Selye-ев концепт (1976) за стресот ги анализира општите, неспецифични реакции на организмот. Се заклучува дека општиот адаптацијски синдром може да биде предизвикан од разни фактори (*инфекцији, интоксикации, повреда, тешка физичка работа, ниска или висока температура, губење на крв, страв, болка и др.*). Selye смета дека стресната реакција е секогаш иста, т.е. стереотипна, без разлика на тоа за каков стресор се работи. Секоја фаза на стресот е пропратена со биолошки модификации и прилично стереотипни и карактеристични клинички манифестиации предизвикани со осцилации на регулаторните биолошки механизми, како што се: *arterиска хипертензија или хипотензија, тахикардија, хипотермија и хипертермија, олигурија, хемоконцентрација, хиперлимфоцитоза, леукопенија, модификација на капиларната пропустливост, варијација на: гликемијата, алкалните резерви, хлорот, натриумот во крвта, итн.*

Но, најсовремените истражувања сепак покажале дека стресните реакции не може да се описат како стереотипни промени и процеси. Новиот холистички, мулти и интердисциплинарен период во проучувањето на стресот, именуван како *психо-неуро-ендокрино-имунологија* на стресот, кој се применува во последните десетина години, се повеќе ги објаснува сложените процеси и реакциите кои се одвиваат во тек на стресот. Повеќето ставови се согласуваат во едно дека човечката психолошка, биолошка и социјална природа е единствена и неделива. Затоа стресот најдобро и најточно може да се дефинира како *целосен психосоциобиолошки одговор на организмот кон дејствување на било кои стресори кои ја загрозуваат неговата хомеостаза.*

Со стресот и емоциите се поврзуваат концептите кои на некој начин меѓу себе се прекриваат. Затоа се смета дека емоцијата е психичка димензија на стресот. Стресната реакција е поинтензивна доколку емоцијата е појака. Неуровегетативниот, ендокриниот и имунолошкиот системи се чувствителни на емоционалните фактори. Постои голема индивидуална разлика на реагирањето дури и кај исти стресори, па и кон оние со ист интензитет. Затоа, со право се истакнува дека стресот е високо персонализиран процес, односно процес кој е во зависност од психолошките карактеристики на личноста.

Испитуван е ефектот на хроничниот стрес во однос на нивото на активаторите и инхибиторите на фибринолиза (t-PA и PAI-1) кај 69 здрави мажи, во средна возраст. Наодите ја потврдуваат хипотезата дека хроничниот стрес создава промени во фибринолитичкиот систем и сугерира дека дебелината, нивото на инсулинот и триглицеридите се во многу блиска корелација со фибринолитичките параметри, односно зголемена синтеза на t-PA и PAI-1.

Познато е дека пациентите со кардиоваскуларни заболувања се анксиозни како резултат на нивната здравствена состојба. Денталните интервенции кај анксиозни лица може да го зголемат менталното и емоционално оптоварување поврзани со исхемични збиднувања (*Muzyka*¹²⁷). Затоа, кај испитаниците од оваа докторска дисертација се земаше крв за лабораториските испитувања неколку дена пред оралнахируршката интервенција. На тој начин беше релативно исклучено влијанието на стоматолошките интервенциите, како потенцијален стрес врз вредностите од лабораториските резултати (активатори и инхибитори на фибринолиза). Кај повеќето пациенти се одредуваше само вредноста на INR на денот, непосредно пред интервенциите, односно на денот од интервенцијата.

Така потенцијалниот стрес, анксиозност од оралнохируршки интервенции кај испитаниците од ова истражување имаше рефлексија само врз поедини параметри од контролните прегледи, кон развојот на болка, едем, хематом и алвеолитис.

Во ова испитување не беше анализирано постоењето на потенцијалниот страв од оралнохируршка интервенција. Сметаме дека кај поголем дел од нив постоеше анксиозност, тој беше потенциран од појавата на болка во тек на интервенциите (слаба анестезираност или чувствителност) и од можноот продолжено кревавење по интервенција. Пациентите исклучително добро соработуваа и се однесуваа според предвидениот договор кој се однесуваше на пр: вклучување на антибиотска терапија, прекин на ОАТ и вклучување на хепарин или пак континуирана ОАТ, потоа придржување кон советот за постоперативниот период, избор на аналгетик во постоперативниот период и друго.

Резултати од **контролните прегледи** прикажани се на табелите од бр. 70 - 79 . Резултати од општиот контролен преглед по оралнохируршките интервенции прикажани се на табелите бр. 70 - 73.

Општ контролен преглед беше извршен кај сите испитаници од петте испитувани групи од аспект на присуство и отсуство на можни локални компликации по анестезија - едем и хематом, како и компликации по екстракција и компликации по оперативна интервенција (болка, едем, хематом, тризмус, алвеолит, останато).

Дистрибуција на испитаниците според **компликациите по оралнохируршка интервенција по 24 часа** е прикажан на табела бр. 70. Од вкупно 260 испитаници кај 36 (14%) испитаници постои болка, кај 49 (19%) има едем, 58 (22%) испитаници имаат хематом, а тризмус од прв степен имаат 14 (5%) испитаници.

По 24 часа кај контролната група не е регистрирана болка. Анализата покажува дека меѓу четирите испитувани групи постојат статистички значајни разлики во однос на компликациите по 24 часа од оралнохируршката интервенција ($H = 13.248$ $p = 0.0113$).

По 24 часа значајно повеќе се јавува болка кај испитаниците од првата (TDV) во однос на третата - CVI ($p = 0.0271$). Во однос на појавата на едем, хематом и тризмус, разликите меѓу испитуваните групи (поединечно) не се статистички значајни ($p > 0.05$). Алвеолитис беше регистриран само кај 6 испитаника од втората (MI) испитувана група.

На табела бр. 71 прикажана е дистрибуција на испитаниците според **компликациите по 48 часа од оралнохируршка интервенција**. Од вкупно 260 испитаници кај 10 (4%) испитаници постои болка, кај 15 (6%) има едем, 39 (15%) испитаници имаат хематом, а тризмус од прв степен имаат само 2 (0.8%) испитаници.

Резултатите покажуваат дека меѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на компликациите по оралнохируршка интервенција по 48 часа ($H = 10.425 p = 0.0338$). По 48 часа болка нема кај четвртата и контролната група, а меѓу другите групи разликите не се статистички значајни. По 48 часа едем нема кај третата група (CVI), значајно повеќе се јавува кај испитаниците од четвртата група во однос на испитаниците од втората (MI) група за $p < 0.0418$, додека другите разлики не се статистички значајни. Во однос на појавата на хематом, тризмус и останати компликации по 48 часа нема значајни разлики. Алвеолитис беше регистриран само кај 4 испитаника од првата група.

Сите дефиниции за болката укажуваат дека болката претставува комплексен феномен составен од сензитивни искуства кои вклучуваат: време, простор, интензитет, емоции, препознавање и мотивација.

Во секој случај, болката е непријатен феномен, квалификувана од секој индивидуално, феномен кој не може точно да се дефинира, идентификува, измери, како и да се обсервира. Во тој контекст е и исказот на McCaffery (1980) кој потенцира дека болката е нешто сосема лично и секој, само за себе, може да каже што е болка.

*Величковски и Јанев*⁹⁸ ја подржуваат констатацијата на Gregg дека болката е субјективно чувство, т.е. доживување со непријатен квалитет, психолошки условено.

Болката е контрадикторна и парадоксална мистерија, непријатно сензорно - емоционално искуство кое е предизвикано од вистинско или потенцијално, можно оштетување на ткивото, или пак, оштетување кое може да се доведе во врска со него. Кога се зборува за болката коректно, потребно е да се напомене дека болката произлегува од личните емоции, најчесто предизвикани од некоја стимулација, отколку за вистинска реакција на пациентот, на болка. Болката претставува лично искуство и зависи од културното и едукативното ниво на личноста, согледувањето на ситуацијата, како и од други фактори кои се исклучително сврзани со конфигурацијата на личноста.

Во студијата на Scully & Wolf¹⁴⁸ се изнесуваат современите сознанија за контраверзниот проблем на оралнохируршките интервенции при орално

антикоагулираните пациенти. Се потенцира и влијанието на повеќе групи лекови (антимикотици, антибиотици, аналгетици) потоа продукти храна и пијалаци кои имаат влијание врз вредноста на INR. Имено, се смета дека таблети Парацетамол (*acetoaminophen*) од 325мг ако се земаат помалку од шест таблети неделно имаат минимално дејство врз INR, додека четири таблети дневно во тек на една недела имаат сигнификантен ефект. Дејството на една таблета парацетамол е во период од 18 до 48 часа. Се претпоставува дека пролонгирано и екцесивно давање на парацетамол го зголемува дејството на лекот со антикоагулантно дејство преку инхибиција на неговиот метаболизам.

Во нашето испитување сите пациенти добија совет по извршените интервенции. Во врска со евентуално појавување на болка по интервенција, беа препорачани таблетите аналгин или парацетамол, и тоа по потреба за елиминација на болката *metamizol sodium* - (*Analgin® - Alkaloid*) или *acetoaminophen* - (*Paracetamol® - Lek; Panadon® - Winthrop*). Овие препарати ретко дават реакции како алергија и други несакани ефекти, а нивното влијание на активноста на оралните антикоагуланси е помал од другите аналгетици.

Пациентите со ОАТ честопати примаат додатна терапија како ацетил салицилна киселина (аспирин, ацетисал, андол). Половина од испитаниците имаа постоење на позитивен одговор за постоење на определени фактори за ризик на крвавење и тоа 89 (34%) испитаници примаат таблети аспирин од 100 мг, додека 41 испитаник (16%) прима некои други лекови кои би можеле да влијаат на крвавењето во тек и по интервенција. Во нашето испитување на 130 испитаници (50%) не им советувавме прекин на тие лекови, така што постои можност за нивното дејство врз влијанието на коагулацијата.

За спречување на отокот, кој кај пациентите со ОАТ најчесто е компликација од локалното анестезирање советувавме ставање на ладни и влажни облози на кожата над местото на анестезирање секои 15 - 30 минути во тек на 24 часа. Ова влијае позитивно за намалување и спречување на крвавење. Некои автори препорачуваат ладни облози во тек на 48 часа по интервенциите кај пациенти со ОАТ (*Carter & Goss⁴³, Douketis⁵⁹, Dunn & Goa⁶⁰, Lieblich¹¹⁰, Ramstrom¹³⁹, Sindet-Pedersen¹⁵⁰, Vinckier & Vermylen¹⁶⁸*).

Кај пациентите со клиничка слика на алвеолитис покрај ординирање на аналгетици беше изведена локална терапија - тоалета - испирање со H_2O_2 и физиолошки р-р, и апликација на *Solcoseryl Dental Adhesive Paste* без да се отстрани средството за локална хемостаза /сорбацел газа и фибринското лепило/.

Дистрибуција на испитаниците според **компликациите по оралнохируршка интервенција по 7 дена** е прикажана на табела бр. 72. Од вкупно 260 испитаници кај кај 15 (6%) има едем, 10 (4%) испитаници имаат хематом, тризмус од прв степен има само 1 (0.4%) испитаник, а алвеолитис е забележан кај 3 (1%) испитаници.

Анализата покажува дека помеѓу испитуваните групи постојат статистички значајни разлики во однос на компликациите по оралнохируршка интервенција по 7 дена ($H = 9.7603$ $p = 0.0447$) прикажано на табела бр. 72. По седум дена хематом значајно повеќе се јавува кај четвртата (VSV) испитувана група во однос на првата (TDV) за $p = 0.0119$, додека кај другите групи воопшто не е регистриран.

Дистрибуција на испитаниците според **компликациите по оралнохируршка интервенција по 10 дена** е прикажана на табела бр. 73. Од вкупно 260 испитаници кај кај 1 (0.4%) има едем, 1 (0.4%) испитаници имаат хематом. Резултатите покажуваат дека помеѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на компликациите по оралнохируршка интервенција по 10 дена ($H = 4.2327$ $p = 0.3754$).

Во најголем број од научно истражувачките студии^{14,17,28,33,172,173,174} за пациентите со орални антикоагуланси, посторалнохируршките компликации се ограничени на прикажување на бројот на испитаници со продолжено крвавење, количина на изгубена крв и поединечни случаи со развиени тромбоемболиски компликации.

За жал, во достапната литература не сретнавме податоци од ваков тип за извршен општ контролен преглед, во смисла на присуство и отсуство на можни локални компликации по анестезија - едем и хематом, како и компликации по екстракција и компликации по оперативна интервенција (болка, едем, хематом, тризмус, алвеолит, останато). Оттука не постои можност да се споредат добиените резултати од параметрите од извршениот општ контролен преглед во рамките на ова испитување со други студии.

Резултати од **контролата на крвавење по интервенции** презентирани се на табелите од бр. 74 - 79.

По изведувањето на екстракциите и орално хируршките интервенции беше извршен посебен контролен преглед од аспект на евентуално пролонгирано крвавење по оралнохируршката интервенција.

Ефектот од аплицираните локални хемостатски процедури беше проследен во првиот (по 24 часа), вториот (по 48 часа), седмиот (кога беа отстранети шевовите) и десетиот ден.

За контрола на ефикасноста од применетите методи за локална хемостаза воспоставен е индекс на крвавење, формиран врз основа на прецизен клинички преглед и деталната анамнеза од посторалнохируршкиот период. Индексот на крвавење определен е при секој контролен преглед кај сите испитаници.

Во литературата постојат неколку студии во кои ефектот од воспоставената локална хемостаза се проценува врз основа на различни критериуми, кои нудат процена на состојбата на коагулумот (*Sindet-Pedersen*¹⁵⁰), или степенување според степенот на крвавење (непосредно крвавење, интермитентно, континуирано и профузно - *Blinder*²⁶).

Ваквите индекси и скорови ги сметавме за помалку адекватни и комплицирани, но и зависни од личната процена на лекарот. Исто така, при евентуално индицирано повторување на локалниот метод за хемостаза, постапката на работа е неповолна за пациентот бидејќи се работи под локална анестезија.

Примената на индексот на крвавење е според Marjanovic¹¹⁸. Индексот ја одразува состојбата на устата на пациентот при контролниот преглед како и вон контролниот преглед, базиран на регистрираните детални податоци од анамнезата која ни ја соопштуваше пациентот, за првиот, вториот, седмиот и десетиот ден. На пациентите им беше дадено до знаење дека може да имаат сукрвица или некој друг облик на крвавење и истото да го забележат и потоа да го соопштат.

Индексот на крвавење се определи врз основа на следниве критериуми:

- 0 - без знаци за крвавење,
- 1 - знаци на првично минимално крвавење,
- 2 - минимално свежо крвавење,
- 3 - обилно свежо крвавење.

Како ефикасен метод на локална хемостаза го прифативме оној кој при секој контролен преглед имаше утврден индекс на крвавење од 0-2. Ваквиот скор покажува успешност во воспоставувањето на локална хемостаза по оралнохируршките интервенции.

При првиот, вториот, третиот и четвртиот контролен преглед (по 24ч, 48ч, 7 и 10 дена) не беше утврден индекс на крвавење со скор 3, што значи дека постапката на хемостаза немаше потреба да се повторува со примена на дополнителни мерки. Консултации со надлежниот лекар се вршеа постојано и често.

Во ова испитување немаше испитаници кај кои имаше потреба да се ординира системски антифибринолитик или витамин К, така што немаше пациенти кои се издвојуваа како испитаници кај кои употребата на мерките за локална хемостаза не беа ефикасни.

Резултатите од **контрола на крвавење по 24 часа** (индекс на крвавење) кај испитаниците од сите групи презентирани се на табела бр. 74 и графикон бр.78.

Од вкупно 260 испитаници забележано е крвавење со индекс 1 само кај 55 (21%) испитаници, односно при контрола на крвавењето по 24 часа кај испитаниците од четирите испитувани групи регистрирано е само почетно крвавење (знаци на првично крвавење), кое прекинуваше со површна тампонада (апликација на газа преку екстракционата рана), или клинички забележливи траги од коагулум на околното ткиво и соседните заби. Кај 205 (79%) од испитаниците не се забележани никакви знаци за крвавење /индекс 0/.

Според презентираните резултати на табела бр. 74 најмногу испитаници со индекс 1 во првата (TDV) група има 17 (28%), потоа кај четвртата - VSV 15 (25%), па

кај третата - CVI 12 (20%), а најмалку кај втората - MI испитувана група 11 (18%). Кај испитаниците од контролната група не се забележани никакви знаци на крвавење по 24 часа од извршените интервенции.

По 24 часа индекс 2 (минимално свежо крвавење, траги од коагулум, клинички забележливо пребојување на плунката) не е регистрирано. Јасно, свежо крвавење, (индекс 3) клинички евидентно, кое не можеше да се контролира или да биде сопрено со аплицирање на газа не се забележа.

На табела бр. 74 и графикон бр. 78 прикажана е анализата која покажува дека меѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на крварењето по 24 часа ($H = 9.0122 p = 0.0608$). Кај сите испитувани групи поголем е процентот на испитаници без крвавење.

Контрола на крвавење (индекс на крвавење) кај испитаниците од трите подгрупи на првата, втората, третата и четвртата група по 24 часа прикажана е на табела бр. 75. По седум (35%) испитаници со индекс 1 (почетно крвавење) има во првите подгрупи од првата (TDV) и четвртата група (VSV), шест испитаници има во третата (CVI) подгрупа од првата група, пет во третата подгрупа од втората (MI) група. По четири испитаници има во втората подгрупа / втора група; прва подгрупа / втора група; трите подгрупи во трета група, и втора и трета подгрупа / четврта група.

Резултатите покажуваат дека не постојат статистички значајни разлики во однос на крварењето по 24 часа помеѓу испитуваните подгрупи на првата (TDV) група ($H = 1.129 p = 0.5684$), втората група (MI) ($H = 1.5324 p = 0.4648$), третата (CVI) група ($H = 0.00 p = 1.0$) и четвртата (VSV) испитувана група ($H = 1.5733 p = 0.4554$), табела бр. 75 и графикон бр. 79, 80, 81, 82/.

Сознанијата за локалниот хемостатски баланс значително се проширени со проучувањето на пациентите со конгенитални и стекнати дефекти на коагулацијскиот систем. Крварењето по мала оралнохируршка интервенција е добро позната компликација и се јавува кај 0,3 до 3% од пациентите. Развојот на постхируршката хеморагија кај пациентите без познати дефекти на коагулацијскиот систем може да настане како последица на разновидните патогени фактори.

Патофизиолошката улога на фибринолизата за развој на крварење по оралната операција кај пациенти со дефекти на коагулацијскиот систем првпат била предложена во 1965 од *Bjorlin* и *Nilsson*¹⁴⁹. Во подоцните студии се потврдила сигнификантноста на хемостатскиот механизам при настанувањето на физичка повреда, како баланс помеѓу фибринската депозиција и фибринската резолуција.

Хемостатскиот баланс во усната празнина кај пациентите со намалено фибринско формирање (пациенти со хемофилија и пациенти третирани со орални антикоагуланси) дискутиран е и базиран врз клинички студии^{149, 150}. Овие пациенти биле испитани, бидејќи намаленото формирање на фибрин е многу почувствително од нормалната фибринолиза. Меѓу пациентите со хемофилија, заклучено е дека промените влијаат врз стабилноста на фибринот во усната празнина, повеќе

одколку факторот VIII и IX за време и после операцијата.

При **контрола на крварењето по 48 часа** (индекс на крварење), кај испитаниците од четирите испитувани групи регистрирано е повторно само индекс 1 (почетно крварење), додека индекс 2 и 3 (минимално и јасно крварење) нема.

При контрола на крварењето по 48 часа од вкупно 260 испитаници забележано е крварење со индекс 1 само кај 20 (7.7%) испитаници. Кај 240 (92.3%) од испитаниците не се забележани знаци на почетно крварење (индекс 0).

Според презентираните резултати на табела бр. 76 најмногу испитаници со индекс 1 (почетно крварење) по 48 часа има во четвртата (VSV) група 7 (12%), потоа кај втората (MI) испитувана група 5 (8%) испитаници и по 4 (7%) испитаници во првата (TDV) и третата (CVI) група. Кај испитаниците од контролната група не се забележани никакви знаци на крварење по 48 часа од извршените интервенции.

Индекс 2, минимално свежо крварење, траги од коагулум и клинички забележливо пребојување на плунката не е регистрирано по 48 часа од извршените интервенции. Индекс 3, јасно свежо крварење, клинички евидентно, кое не можеше да се контролира или да биде сопрено со аплицирање на газа исто така не се забележа.

Анализата покажува дека меѓу испитуваните групи не постојат статистички значајни разлики во однос на крварењето по 48 часа ($H = 3.2015$ $p = 0.5247$), /табела бр. 76 и графикон бр. 83/.

На табела бр. 77 прикажана е контролата на крварење (индекс на крварење) кај испитаниците од трите подгрупи на првата група, втората, третата и четвртата испитувана група по 48 часа од извршените интервенции.

По три (15%) испитаници со индекс 1 (почетно крварење) има во првата и третата подгрупи од третата (CVI) група, како и во втората подгрупа во втората (MI) група, по два испитаници има во првата подгрупа од првата и третата група. По 48 часа, по еден испитаник со индекс 1 (почетно крварење) има во втора и третата подгрупа од прва група, прва и трета подгрупа од втора група (MI), втора и трета подгрупа од трета (CVI) група и втора подгрупа од четврта (CVI) група.

Резултатите покажуваат дека не постојат статистички значајни разлики во однос на крварењето /индекс 1/ по 48 часа меѓу испитуваните подгрупи на првата (TDV), ($H = 0.5267$ $p = 0.7684$), втората (MI), ($H = 1.7163$ $p = 0.4329$) третата (CVI) ($H = 0.5267$ $p = 0.7684$), четвртата (CVI) испитувана група ($H = 1.2722$ $p = 0.5293$), /Табела бр. 77 и Графикон бр.84, 85, 86, 87/.

На контролините прегледи по 7 дена, како и на контролите прегледи по 10 дена не е регистрирано никакво крварење кај испитаниците од сите пет испитувани групи, при што утврден е индекс 0.

На табела бр. 78 и бр 79 прикажани се **наодите за почетно крварење** кај четирите испитувани групи **според употребените различни средства за локална**

хемостаза: сорбацел газа - Surgicel, фибринското лепило - TachoComb и транексемичната киселина.

Од вкупно 240 испитаници во четирите испитувани групи со орални антикоагуланси **по 24 часа индекс 1** (почетно крвавење) забележавме кај 55 испитаници (22,9%), /табела бр. 78 и графикон бр. 88/.

- По 24 часа кај 22 (27.5%) испитаника е регистриран индекс 1 (почетно крвавење) од вкупно 80 испитаника од четирите испитувани групи со различни клинички дијагнози, кај кои локалната хемостаза е воспоставена со **сорбацел газа (Surgicel)** и тоа кај првата подгрупа од првата, втората, третата и четвртата група /N1A, N2A, N3A, N4A/.
 ❖ Овие 22 испитаници претставуваат 9.1% од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси.
- По 24 часа кај 14 (17.5%) е регистриран индекс 1 (почетно крвавење) од вкупно 80 испитаника од четирите испитувани групи со различни клинички дијагнози, каде локалната хемостаза е правена со **фибрински лепак (TachoComb)** кај втората подгрупа од првата, втората, третата и четвртата група /N1B, N2B, N3B, N4B/.
 ❖ Од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси овие 14 испитаници претставуваат 5.8 %
- Регистриран индекс 1 (почетно крвавење) по 24 часа е забележан кај 19 (23.8%) од вкупно 80 испитаника од четирите испитувани групи со различни клинички дијагнози, каде локалната хемостаза е извршена со **транексемична киселина** и тоа кај третата подгрупа од првата, втората, третата и четвртата група /N1C, N2C, N3C, N4C/.
 ❖ Овие 19 испитаници претставуваат 7.9% од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси.

Анализите со помош на Student - ов t - тест на пропорции покажа дека не постојат статистички значајни разлики во јавувањето на почетното крвавење по 24 часа во зависност од локалниот метод на хемостаза.

- сорбацел газа и фибрински лепак TachoComb $p = 0.1349$
- сорбацел газа и транексемична киселина $p = 0.5649$
- фибрински лепак TachoComb и транегземична киселина $p = 0.5928$

Од вкупно 240 испитаници **индекс 1** (почетно крвавење) во четирите испитувани групи со орални антикоагуланси **по 48 часа** беше нотирано кај 20 испитаници (8%), табела бр. 79 и графикон бр. 89.

- Индекс 1 /почетно крварење/ по 48 часа е забележан кај 8 (10%) од вкупно 80 испитаника од четирите испитувани групи, каде локалната хемостаза е воспоставена со **сорбацел газа (Surgicel)** и тоа кај првата подгрупа од првата, втората, третата и четвртата група /N1A, N2A, N3A, N4A/.

- ❖ Од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси, овие осум испитаници претставуваат 3.3%.
- По 48 часа кај 6 (7.5%) е регистрирано индекс 1 /почетно крвавење/ од вкупно 80 испитаници од четирите испитувани групи каде локалната хемостаза е извршена со **фибрински лепак (TachoComb)**. Тоа се испитаниците од втората подгрупа од првата, втората, третата и четвртата група /N1B, N2B, N3B, N4B/.
- ❖ Од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси овие шест испитаници претставуваат 2.5%.
- Кај 6 (7.5%) е утврден индекс 1 (почетно крвавење) по 48 часа од вкупно 80 испитаници од четирите испитувани групи, каде локалната хемостаза е правена со **транегземична киселина**, а тоа се испитаниците од третата подгрупа од првата, втората, третата и четвртата група /N1C, N2C, N3C, N4C/.
- ❖ Од вкупните 240 испитаници со орални антикоагуланси овие шест испитаници претставуваат 2.5%.

Анализите со помош на Student - ов t - тест на пропорции покажа дека не постојат статистички значајни разлики во јавувањето на почетното крвавење по 48 часа во зависност од локалниот метод на хемостаза.

- сорбацел газа и фибрински лепак TachoComb p = 0.6591
- сорбацел газа и транегземична киселина p = 0.6591
- фибрински лепак TachoComb и транегземична киселина p = 1.0

Извршената анализа со помош на Student - ов t - тест на пропорции покажа дека применетите три методи за локална хемостаза имаат сличен ефект во воспоставувањето на хемостазата по оралнохируршките интервенции кај орално антикоагулираните пациенти.

Од особена важност е да потенцираме и воедно да ги споредиме добиените крајни резултати од индексот на крвавење кај четирите групи испитаници со орални антикоагуланси со добиените резултати од:

- анализата на податоците за потенцијалниот **ризикот од крвавење по интервенцијата**,
- анализата на резултатите со **факторите на ризик на крвавење по интервенција**,
- анализа на резултатите од претходно искуство со **продолжено крвавење по оралнохируршка интервенција**,
- ❖ Од вкупно 240 испитаници во четирите испитувани групи со орални антикоагуланси **по 24 часа** индекс 1 (почетно крвавење) забележавме кај 55 испитаници (22,9%)/ табела бр. 78.

- Имено, според анализата на податоците за потенцијалниот **ризикот од крвавење по интервенцијата**, кое се базираше врз стручната процена за секој поединечен случај, ценејќи ја тежината на интервенцијата од 240 испитаници со орални антикоагуланси се процени дека кај 46 (19.1%) испитаници ќе се очекува продолжено крвавење по интервенција (табела бр. 27).
- Споредувајќи го очекуваниот процент (19.1%) со фактичкиот процент (22.9%) од вкупниот број испитаници со орални антикоагуланси разликата е 3.8%, што значи дека беше извршена приближно прецизна процена пред интервенциите за потенцијалниот ризик за крвавење по оралнохируршките интервенции.
- Потоа, исто така особено важно е да се потенцира дека само 46 (17%) од сите 260 испитаници потврдија дека имале некакво претходно искуство со **продолжено крвавење по оралнохируршка интервенција**. Разликата е 5.9%.
- Според анализата на податоците земени при анамнезата за **фактори за ризик на крвавење** во тек и по интервенција, треба да се истакне дека половина од испитаниците примаат лекови кои може да влијаат врз антикоагулантниот ефект. Односно, 89 (34%) испитаници примаат таблети аспирин од 100 мг, додека 41 испитаник (16%) примаа некои други лекови кои би можеле да влијаат на крвавењето во тек и по интервенција.
- Разликата меѓу добиениот резултата од контролата на крвавењето по интервенциите со очекуваниот број на испитаници со потенцијален ризик од крвавење по интервенција може да се должи и на антиагрегациското дејство на аспиринот како и на потенцијалното влијание на антибиотикот врз вредноста на протромбинското време.
- ❖ Особено е важно е да се потенцира дека веќе **по 48 часа** нотиран е индекс 1, кај 8% од испитаниците. Споредено со бројот на испитаници при контролите по 24 часа процентот е намален за приближно 75% (две третини) коешто претставува добар и очекуван резултат.

На **посебните контроли** извршени по 24 часа, 48 часа, 7 и 10 дена од интервенцијата, кај испитаниците од сите испитувани групи не се регистрирани никакви компликации од општ карактер (рецидив на тромбоза на длабоките вени, акутен инфаркт на миокард, пулмонална емболија или CVI).

Во светската научно-истражувачка литература постојат многу студии во кои се презентираат и споредуваат различни групи на локални средства кај испитаници со орални антикоагуланси со цел да се утврди најприфатлив локален модалитет за воспоставување на локална хемостаза. Употребата е условена од одредени критериуми и услови кои се пожелни да ги исполнува соодветното средството за локална хемостаза, независно дали е хемиско или биолошко средство.

Најпрв услов е следниов: препарат потребно е да е регистриран во државата. Следно потоа се условите од аспект на негова манипулација: да е лесен за апликација, практичен, економски прифатлив и достапен во амбулантски услови.

Современите клинички студии (*Della Valle*⁵⁰, *Freymiller & Aghaloo*⁶⁹, *Landesberg*¹⁰⁴, *Landesberg*¹⁰⁵) ја подржуваат употребата на **плазма богата со тромбоцити** - (PRP - *Platelet-Rich Plasma*), која има многу широки индикации. Значајна индикација е примената како локално средство за хемостаза, но авторите сметаат дека сеуште не постои научен доказ за подршка и широка употребата на PRP кај високо ризични пациенти со орална антикоагулантна терапија, поготово од аспект на нејзината специфична подготовка.

При услови на високи здравствени стандарди, како најефикасни се користат разни комерцијални видови на **фибрински лепила**, кои припаѓаат на групата биолошки средства за локална хемостаза.

Со нив може да се воспостави солидна локална хемостаза со што нашите резултати се во согласност со резултатите на многу автори (*Al-Belasy & Amer*², *Baudo*¹⁷, *Busuttil*³⁸, *Carter*⁴², *Lasaridis & Merten*¹⁰⁶, *Leuthold & Bormann*¹⁰⁷, *Magro-Érnica*¹¹⁵, *Mankad & Codispoti*¹¹⁶, *Martinowitz & Schulman*¹²¹, *Moller & Petersen*¹²⁴, *Petersen*¹³⁶, *Raborn*¹³⁸, *Rota*¹⁴⁵, *Wepner*¹⁸¹, *Wepner*¹⁸², *Zusman*¹⁸⁵). Нашите испитувања за употребата на *TachoComb* се во согласност со наодите на *Lewandowski*¹⁰⁹.

Антифибринолитички средства, како економски најприфатливи средства, употребувани се од најголем број автори (*Bernardoni-Socorro*²³, *Borea*³³, *Bublitz*³⁶, *Busuttil*³⁸ *Carter*⁴¹, *Carter & Goss*⁴³, *Douketis*⁵⁹, *Dunn & Goa*⁶⁰, *Lieblich*¹¹⁰, *Ramstrom*¹³⁹, *Sindet-Pedersen*¹⁵⁰, *Vinckier & Vermylen*¹⁷⁰). Наодите укажуваат дека системски администрирана транексемична киселина не се редистрибуира во плунката. Потенцираат дека при локална примена на транексемичната киселината како 5% средство за испирање на устата останува во плунката до 8 часа, со што фибринолизата е инхибирана и понатаму од надворешна локална администрација на лекот.

Локалната хемостаза постигната кај испитаниците со аплицирана сорбацел газа постигна сличен хемостатски ефект како и останатите две локални средства. Бројни се студиите кои вршат испитувања на хемостатскиот ефект постигнат со комбинација на две или три средства, така што сорбацел газа дава најдобри ефекти акоа е натопена во тромбин или се антифибринолитичко средство што е потврдено во студиите на многу автори (*Bernardoni-Socorro*²³, *Bublitz*³⁶, *Busuttil*³⁸, *Carter*⁴¹, *Dimova*⁵³, *Grignani & De Rysky*⁷⁷, *Halfpenny*⁷⁸, *Lewandowski*¹⁰⁹, *Marjanovic*^{118, 119}, *Vinckier & Vermylen*¹⁷⁰).

* * * * *

Порано било препорачано да се повлече или намали оралниот антикоагуланс пред оралнохируршките интервенции. Ваков тераписки метод изгледа помалку од идеален, бидејќи можноста за намалување на ризикот од крварење по оралнохируршката операција е придружена со зголемен ризикот од тромбоза. Поради тоа, менаџирањето на овие пациенти, вклучува деликатна рамнотежа меѓу:

- ризикот од развивање на крвавење доколку непроменетото ниво на антикоагулација е постигнато за време на интервенциите, и
- од ризикот за развивање на тромбоемболија доколку антикоагулансот се повлече.

Со целосен респект кон оралнохируршките интервенции кај пациентите со намалено формирање на фибрин, на кои припаѓаат пациентите со ОАТ, во оваа докторска дисертација неколку прашања имаат одговор, а тоа го подрзира и основното прашање: *“Дали е разумно да се прекинат оралните антикоагуланси пред оралнохируршка интервенција? Продолжување или прекинување на оралната антикоагулантна терапија?”*

Информациите во литературата се индикативни дека не е потребно да се прекинат оралните антикоагуланси пред оралнохируршките интервенции. Приодот кон овие пациенти, поврзан со оралнохируршка интервенција се оградува од препораките за целосно прекинување на оралните антикоагуланси пред операцијата, а дава подршка за непроменето терапевтско ниво.

Создавање на **научни основи за дециден период и дефиниран план** треба да се донесат по претходно измени во начинот на следење и регистрирање на пациентите со орални антикоагуланси, како и на сите пациенти воопшто.

Со цел за точна и целосна регистрација на сите податоци за зравјето на пациентот потребно е да се развие **информатички систем** со база на податоци, во смисол на единствено здравствено досие на секој пациент со ОАТ. Само на тој начин извршените оралнохируршки интервенции кај пациентите со орални антикоагуланси, правилно и точно може да се доведат во релција со евентуално провоцирање и инциденти на тромбоемболиски епизоди, настанати по определено време од интервенциите.

Сите прашања и одговори кои ѝ се потребни на оралната и максилофацијална хирургија за функционирање со овие пациенти, во секојдневната практика, треба да се остварат со формулирање на **доктринарните ставови**, кои би требало да се изградат на институционално ниво.

Сите овие поединости се неопходни за да се формираат основи за воспоставување на **протокол** за мултидисциплинарен приод и третман на пациентите со тромбофилични состојби, кој треба да ги содржи следниве чекори (алгоритам за неургентна дентална грижа на пациенти со орални антикоагуланси - *Herman*⁸¹) :

1. Евалуација (процена) на пациентот:
 - идентификација на пациентот (детална анамнеза),
 - процена на денталниот третман (вид и број на интервенција, ризик од крвавење, присуство на локални фактори кои ќе го зголемат ризикот од крвавење).
2. Консултација со лекар (коагулационист, хематолог, трансфузиолог, кардиолог, невролог):
 - детерминирање на лабораториски испитувања (INR, PT, AT III и др),
 - процена на здравствената состојба,
 - препишувње на нова шема на антикоагулантната терапија (определување на тераписки ранг на INR) и писмена согласност.
3. Извршување на предвидениот оралнохируршки третман:
 - локална анестезија,
 - оралнохируршка процедура,
 - превземање на потребни мерки за воспоставување на локална хемостаза.
4. Следење на пациентот (контролни прегледи, комуникација со пациентот).

Ваквиот начин ќе овозможи да се избегне ризикот од пролонгирано крвавење, со минимизирање на можноста од тромбоемболични настани кај пациентите со орални антикоагуланси. Примена на нова шема на антикоагулантната терапија пред оралнохируршката интервенција ќе овозможи поголема безбедност на овие пациенти.

Изборот и примената на најсоодветно средство за постигнување на локална хемостаза претставува стандарден императив во приодот и третманот кај пациентите со орални антикоагулантни лекови.

ЗАКЛУЧОК

ЗАКЛУЧОК

Респектирајќи ги современите литературни сознанија, а врз основа на добиените резултати во рамките на истражувањето од оваа докторска дисертација може да се изведат следниве заклучоци:

1. Востоставено е квалитетно и безбедно изведување на оралнохируршки интервенции кај пациентите со орална антикоагулантна терапија, што беше директно условено од прецизното дефинирање на специфичниот пристап и подготовкa (клиничка и лабораториска) пред интервенциите.
2. Направена е категоризација на пациентите со орални антикоагуланси според:
 - ризикот за *можен развиток на тромбоемболија*, (со низок ризик за развиток на тромботични испади беа 25% испитаници, INR 2,5-4,5, а со висок ризик беа 75% испитаници, INR < 2,5),
 - ризик за крвавење - (со низок ризик -екстракции беа 63.8% испитаници, а со висок ризик - оперативни интервенции, беа 37.2%).
3. Определени се вредностите на лабораториските параметри од коагулацијскиот и фибринолитичкиот систем (фактори од протромбинскиот комплекс - протромбинско време - PT, INR, ATIII, протеин Ц, протеин С, глобални активатори и инхибитори на фибринолиза, и фактор XIII) кои претставуваат основен и важен сегмент за вреднување и категоризација на пациентите. Со добиените резултати од лабораториските анализи се доби реален профил на пациентите од аспект на постоење потенцијален ризик за тромбоемболија.
4. Извршена е процена на антикоагулираниот статус кај пациентите со орални антикоагуланси. Изработени се INR и протромбинското време (PT), современи и специфични тестови за дозирање и следење на оралната антикоагулантна терапија, и истите се неопходни да се утврдат пред секоја оралнохируршка интервенција. Може да се заклучи:
 - средните вредности на тромбоцитите ($256 - 306 \times 10^9/L$) и хематокрит (38.3% до 39.4 %) беа во граници на референтните вредности,
 - испитуваните групи имаа повисоки просечна вредност на PT (17.8 - 20.8 сек) и INR (2.06 до 2.22) од контролната група (PT=12.5 сек, INR=0.97) бидејќи тие се со орална антикоагулантна терапија, и затоа анализата покажа статистичка разлика,
 - анализата покажа дека не постојат статистички значајни разлики меѓу испитувани подгрупи во однос на средните вредности на INR кај првата (TDV), втората (MI) и третата (CVI) група, освен кај четвртата (VSV) група испитаници.

- средните вредности на инхибиторите на коагулација *ATIII* (0.223 - 0.229 g/L), протеин Ц (50.4%- 55.7%), протеин С (54.5% до 56.7%) кај испитуваните групи се во граница на референтните вредности и укажуваат на добар инхибиторен потенцијал на коагулацијата кај испитуваните групи.
 - утврдените нормални, иако повисоки средни вредности на *ATIII* кај испитуваните групи во однос на контролната група укажуваат дека пациентите со ОАК добро се антикоагулирани и надвор од можна и потенцијална тромбоемболиска епизода пред оралнохируршките интервенции.
 - резултатите за активаторите (56.0% - 60.1%) и инхибиторите (69.8 % - 76.5%) на фибринолиза покажуваат и стабилен фибринолитичкиот статус кај испитуваните групи и се во граници на нормалните вредности.
 - средните вредности на фактор *XIII* се во границите на нормалните (87.2% до 89.6%) и не постојат статистички значајни разлики со вредностите од контролната група.
5. Пациентите со висок ризик за развиток на тромбоемболиски компликации немаа промени на терапиското ниво антикоагулацијата или имаа минимални периоди со субтераписка антикоагулација. Можниот ризик за развој на епизода на тромбоемболија кај високо ризичните пациенти се надминува со премостувачка терапија /bridging therapy/ со хепарин, која содржи стопирање на оралниот антикоагуланс неколку дена пред интервенција и вклучување на нискомолекуларен хепарин (LMWH) или нефракциониран (UFH).
 6. Кај ниско ризичните пациенти за развој на тромбоемболија, а кај кои беше неопходно да се изврши оралнохируршка интервенција, се исклучи или се намали оралниот антикоагуланс за неколку дена, без да се вклучи премостувачка терапија со нискомолекуларен хепарин.
 7. Оралнохируршката интервенција зависеше од подготовката, правилно извршената процена на тежината и обемот на интервенцијата, квалитетната хируршка техника и превземањето на локални мерки за контрола на крвавењето во тек и по интервенцијата кај овие пациенти.
 8. Најчеста *дијагноза* на извршените оралнохируршки процедури беше хроничен пародонтити (40-45%), екстракирани се 429 заби кај 166 (63.8%) испитаници, од нив 61% се во горна вилица, и тоа при една сеанса најчесто се екстракирани еден до два заба. Кај 94 (36.2%) испитаници извршени се оперативни оралнохируршки интервенции, а како најчеста е екстракцијата на импактирани заби (8.3-15%).
 9. Резултатите од контролните прегледи, од аспект на можни постоперативни локални компликации после 24 часа (14% со болка, 19% со едем), 48 часа (4% со болка, 6% со едем, 15% со хематом), седум дена (6% со едем, 4% со хематом) и по десет дена (0.4% со едем, 1 0.4% со хематом) од

- интервенциите укажуваат на релативно добар и успешен пост оралнохируршки период.
10. Пролонгираното кравење во тек и по оралнохируршките интервенции беше во директна зависност од вредностите на протромбинското време и INR, коишто беа условени од:
- терапевтското ниво на оралниот антикоагуланс,
 - други фактори за ризик на кравење (50% испитаници примаа лекови кои би можеле да влијаат на кравењето во тек и по интервенција: аспирин - 34%, други лекови - 16%),
 - антибиотската терапија (77.7% испитаници примаа: амоксицилин (58%), клиндамицин (19.7%) според протоколот на АНА, а (32.3%) испитаници не примаа),
 - како и од помислата на оралнохируршка интервенција (потенцијален стресоген фактор)
11. Намалување на ризикот од компликации од типот на пролонгирано кравење, како последица на оралнохируршките интервенции, се реализира преку:
- прецизирање на клиничкиот и лабораторискиот наод на пациентите.
 - употреба на локално средство за постигнување хемостаза.
12. Индексот на кравење беше рангиран од 0-3, а како ефикасен метод на локална хемостаза беше прифатен оној кој при секој контролен преглед имаше утврден индекс на кравење од 0,1,2. Ваквиот скор покажа успешност во воспоставувањето на локална хемостаза по оралнохируршките интервенции. Индекс 0 е утврден по 24 кај 79%, односно по 48 часа кај 92.3% испитаници.
13. Индекс 1 по 24 часа е утврден кај 21% од испитаниците, односно кај 7.7% по 48 часа. Од вкупно 240 испитаници со ОАК, индекс 1 е регистриран:
- по 24 часа кај 9.1% испитаници со сорбацел газа; 5.8% со фибрински лепило; 7.9% со транексемична киселина.
 - по 48 часа кај: 3.3% испитаници со сорбацел газа; 2.2% со фибрински лепак; 2.2% со транексемична киселина.
14. Индекс 2 и 3 не се утврдени при сите контролни прегледи (по 24 ч, 48 ч, 7 и 10 дена).
15. Резултатите покажуваат дека не постојат статистички значајни разлики во однос на кравењето по 24 часа меѓу испитуваните подгрупи на четирите групи испитаници. Најмногу испитаници со индекс 1 има во првата (TDV) група 17 (28%), потоа во четвртата (VSV) 15 (25%), во третата (CVI) има 12 (20%), а најмалку 11 (18%) испитаници кај втората (MI) испитувана група.
16. По 48 часа најмногу испитаници со индекс 1 (почетно кравење) има во четвртата (VSV) група 7 (12%), потоа 5 (8%) испитаници во втората (MI) и подеднакво во првата (TDV) и третата (CVI) група, по 4 (7%) испитаници.

17. Модалитетите за постигнување на локална хемостаза, *сорбацел газа, фибринско лепило и анифибринолитичко средство*, применети во ова истражување ја потврдуваат нивната корисна и ефектна примена, и истите ги имаат сите перформанси за квалитетни средства. Како императив се наметнува заклучокот дека *ефектно и сигурно средство за постигнување на локална хемостаза е само она средство кое ќе обезбеди дефинитивна хемостаза, а ќе ги исклучи сите можностии за развиток на тромбофилични исходи.*
18. Спроведените испитувања преку добиените резултати претставуваат научна основа за изградба на *дециден период и дефиниран план*, односно формулирање на **доктринарни ставови** за *периодот и третман на пациентите со орални антикоагулантни лекови.*
19. Го предлагаме следниов **алгоритам** за неургентна дентална грижа на пациенти со орални антикоагуланси, кој треба да ги содржи следниве чекори:
 - Евалуација на пациентот: детална анамнеза, процена на денталниот третман (вид и број на интервенции, ризик од крвавење, присуство на локални фактори кои ќе го потенцираат ризикот од крвавење).
 - Консултација со лекар (коагулационист, хематолог, трансфузиолог, кардиолог, невролог) за: детерминирање на лабораториски испитувања (INR, PT, AT III и др.), процена на здравствена состојба, препишувње на нова шема на антикоагулантната терапија (определување на тераписки ранг на INR) и писмена согласност.
 - Извршување на предвидениот оралнохируршки третман: локална анестезија, оралнохируршка процедура, превземање на потребни мерки за воспоставување на локална хемостаза.
 - Следење на пациентот (контролни прегледи, совети, комуникација со пациентот).
20. Воедно, ова истражување треба да претставува основа за воспоставување на **протокол** за мултидисциплинарен период и третман на пациентите со тромбофилични и тромботични состојби, формулиран на институционално ниво меѓу лекарите трансфузиолози, кардиолози и невролози, заедно со оралните и максилофацијалните хирурзи.

БИБЛИОГРАФИЈА

БИБЛИОГРАФИЈА

1. *Aguilar D, Goldhaber SZ. Clinical Uses of Low-Molecular-Weight Heparins. Chest.* 1999; 115: 1418 - 1423.
2. *Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Dec; 61(12): 1405 - 1409.
3. *Albala MD. Fibrin sealants in clinical practice. Cardiovascular Surgery.* 2003;11 (S1): 5 - 11.
4. *Aldous JA, Olson CJ. Managing patients on warfarin therapy: a case report. Spec Care Dentist.* 2001 May-Jun; 21 (3): 109 - 112.
5. *Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. J Thromb Haemost.* 2006 Mar; 4 (3): 689 - 91.
6. *Alves-Rezende M, Okamoto T. Effects of Fibrin Adhesive Material (Tissucol®) on Alveolar Healing in Rats under Stress. Braz Dent J.* 1997; 8 (1): 13 - 19.
7. *Amrein P, Ellman L, Harris W. Aspirin-Induced Prolongation of Bleeding Time and Perioperative Blood Loss. JAMA.* 1981; 245: 1825 - 1828.
8. *Anavi Y, Sharon A, Gutman D, Laufer D. Dental extractions during anticoagulant therapy. Refuat Hapeh Vehashinayim.* 1981 Apr ;28 (4): 9 - 12.
9. *Ansell J. Oral Anticoagulants: The Old and the New. Dis Mon.* 2005; 51: 208 - 212.
10. *Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Eriksson J, Arnesen H. Warfarin, Aspirin, or both after Myocardial Infarction. N Engl J Med.* 2002; 347: 969 - 974.
11. *Ardekian L, Ronen G, Peled M, Brener B, Laufer D. Low-Dose Aspirin Therapy Complicates Oral Surgical Procedures? JADA.* 2000; 131: 331 - 335.
12. *Assael LA. Hemostasis is a Shared Responsibility. J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1377 - 1378.
13. *Balderston RH. Warfarin and extraction. Br Dent J.* 2003; 194 (8): 408 - 9.
14. *Bandrowsky T, Vorono AA, Borris TJ, Marcantoni HW. Amoxicillin-related postextraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinses. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 82 (6): 610 -612.
15. *Barrero MV, Knezevic M, Martin MT, Llorente AV, Valverde JCO, Jimenez FG, Perez OL, Sarmiento SD, Cremades JMD, Reyes JC. Oral surgery in patients undergoing oral anticoagulant therapy. Med Oral.* 2002 Jan-Feb; 7(1): 63 - 6, 67 - 70.
16. *Barrowcliffe TW, Thomas DP. Antithrombin III and Heparin. eds: Hemostasis and Thrombosis, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott,* 1994: 712 - 724.

17. **Baudo F, de Cataldo F, Gatti R, Landonio G, Muti G, Scolari G.** Local hemostasis after tooth extraction in patients with abnormal hemostatic function. Use of human fibrinogen concentrate. *Haemostasis*. 1985; 15 (6): 402 - 404.
18. **Bauersachs R, Breddin HK.** Moderne Antikoagulation. Probleme des Bewährten, Hoffnung auf das Neue. *Internist*. 2004; 45: 717 - 726.
19. **Beirne OR.** Evidence to Continue Oral Anticoagulant Therapy for Ambulatory Oral Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 540 - 545.
20. **Beirne OR.** Anticoagulation and Minor Oral Surgery: Should the Anticoagulation Regimen Be Altered? *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58: 135 - 136.
21. **Beirne OR, Koehler JR.** Surgical management of patients on warfarin sodium. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Sep; 54 (9): 1115 - 1118.
22. **Benoliel R, Leviner E, Katz J, Tzukert A.** Dental treatment for the patient on anticoagulant therapy: prothrombin time value - what difference does it make? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Aug; 62 (2): 149 - 151.
23. **Bernardoni-Socorro C, Arteaga-Vizcaino M, Villamizar Y, Diez-Ewald M, Vizcaino-Salazar G, Torres-Guerra E, Quintero J.** Mouth-washing with tranexamic acid in patients treated with oral anticoagulants subjected to oral surgery procedures. *Invest Clin*. 1998 Jun; 39 (2): 77 - 83.
24. **Bhatt V, Moss C.** Antibiotics and anticoagulants: beware when prescribing concurrently. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Apr; 39 (2): 163 - 164.
25. **Biggs R.** Human blood coagulation, homeostasis and thrombosis. Black well Scientific Publication, I Ed, Oxford, 1972.
26. **Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S.** Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Dec; 30 (6): 518 - 521.
27. **Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T.** Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Aug; 88 (2):137 - 140.
28. **Blinder D, Martinowitz U, Ardekian L, Peleg M, Taicher S.** Oral surgical procedures during anticoagulant therapy. *Harefuah*. 1996; 130 (10): 681 - 3, 727.
29. **Blomgren J, Eriksson H, Sjoberg WA.** New routines makes tooth extraction possible during warfarin treatment. *Lakartidningen*. 2004 Jun; 101 (25): 2168 - 2170.
30. **Bloom AL, Thomas DP.** Hemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone, I Ed., Edinburg - London - Melburne - New Jork , 1981.
31. **Bloomer CR.** Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin (Lovenox) anticoagulation therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Jan; 62 (1): 101 - 103.
32. **Bodner L, Weinstein JM, Baumgarten AK.** Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Oct; 86 (4): 421 - 424.

33. **Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C.** Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 75 (1): 29 - 31.
34. **Bovill GE, Fung M, Cushman M.** Vitamin K and Oral Anticoagulation: Thought for Food. *Am J Med.* 2004; 116: 711 - 713.
35. **Bridbord JW.** Another view on the anticoagulated patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Mar; 60(3): 342.
36. **Bublitz R, Sommer S, Weingart D, Bauerle K, Both A.** Hemostatic wound management in marcumar patients. Collagen fleece vs. tranexamic acid. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2000 Jul; 4 (4): 240 - 244.
37. **Bucci E, Bucci P, Galasso L, Mannacio V.** Therapeutic protocol in patients in treatment with anticoagulant agents undergoing oral surgical interventions. *Minerva Stomatol.* 1987 Mar; 36 (3): 165 - 168.
38. **Busuttيل WR.** A Comparison of Antifibrinolytic Agents Used in Hemostatic Fibrin Sealants. *J Am Dent Assoc.* 2003 Dec; 197 (6): 1021 - 1028.
39. **Caldarola F, Tealdi R, Molinatti M.** PT (INR) in extractive dental surgery in patients treated with oral anticoagulants. *Minerva Stomatol.* 1994; 43 (4): 167 - 169.
40. **Campbell JH, Alvarado F, Murray RA.** Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Feb; 58 (2): 131-5; discussion 135 - 136.
41. **Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R.** Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Dec; 61 (12): 1432 - 1435.
42. **Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R.** CASE REPORT Local haemostasis with autologous fibrin glue following surgical enucleation of a large cystic lesion in a therapeutically anticoagulated patient. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 41: 275 -276.
43. **Carter G, Goss A.** Tranexamic acid mouthwash - a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Oct; 32 (5): 504 - 507.
44. **Carter G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R.** Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. *Aust Dent J* 2003; 48 (2): 89 - 96; quiz 138.
45. **Cesareo BV, Pettini M, Soreca G, Agostino R, Batoni L, Mancini G, Vannini AM, Sabatini L, Bertelli E.** An outpatient regimen for dental improvements in patients with valvular cardiopathies and oral anticoagulant therapy (a preliminary note). *Minerva Stomatol.* 1994; 43 (9): 409 - 415.
46. **Chiarini L, Bertoldi C, Narni F.** Management of patients with coagulation defect in oral and maxillofacial surgery. I. Management of patients with drug-induced hypocoagulation. *Minerva Stomatol.* 1997 Jan-Feb; 46 (1-2): 51- 60.

47. **Crean SJ, Sivarajasingam V, Muhammed J, Sharma V, Fardy M.** Thrombophilia and dental surgery: a report of dental extraction in a patient with protein S deficiency. *Dent Update.* 2000 Jul - Aug; 27 (6): 302 - 305.
48. **Davies R, Sindet-Pedersen S.** Re: Devani et al. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998 Dec; 36 (6): 480.
49. **Declerck D, Vinckier F.** Soins dentaires chez les patients sous traitement anticoagulant oral. Prevention des complications hémorragiques. *Rev Belge Med Dent.* 1991; 46 (3): 9 - 19.
50. **Della Valle A, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, Espedito di Lauro A, Ferrari F, Lo Muzio L.** Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Nov; 61 (11): 1275 - 1278.
51. **Devani P, Lavery KM, Howell CJ.** Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 36 (2): 107 - 111.
52. **Димова Џ, Ковачевска И.** Тести на венска стаза како метод за процена на фибринолитичкото катализитет на крвта во тек на оралнохируршки интървенции. *Макед Стоматол Прегл.* 2006; 30 (2): 214 - 218.
53. **Dimova C, Kostovska S, Andonovska B.** Comparation of two different local hemostatic modalities in oral surgery patients with oral anticoagulants. II Polish – Czech - Slowak Threelateral Sympsium of Maxillofacial Surgeons with International participation (II Polsko-Czesko-Słowackie Trójstronne Sympozjum Chirurgii Szczękowo-Twarzowej z udziałem międzynarodowym - Zamek Książ k. Wałbrzych). Poland, 2005 Sep;29.
54. **Dimova C, Kostovska S, Dejanova V, Kovacevska I, Andonovska B.** Dental Surgery in patients treated with oral anticoagulants.(18th International Congress on Thrombosis, Ljubljana, Slovenia, 2004 June;) *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;3(suppl 2): 87
55. **Димова Џ, Костовска С, Писевска Н.** Определување на INR пред оралнохируршки интървенции кај пациенти со антикоагулантина терапија. III Конгрес на стоматологије од Македонија, (Айтракти), Охрид, 2002; 185 -186.
56. **Димова Џ.** Клиничка евалуација на фибринолитичката активност на крвта при оралнохируршки интървенции (магистерски труд), Скопје, Македонија: Стоматолошки факултет, 2002: 120.
57. **Dios PD, Feijoo JF.** Tooth removal and anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Sep; 92 (3): 248 - 249.
58. **Dodson TB.** Strategies for managing anticoagulated patients requiring dental extractions: an exercise in evidence-based clinical practice. *J Mass Dent Soc.* 2002; 50 (4): 44 - 50.
59. **Douketis DJ.** Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res.* 2003;108:3 - 13.
60. **Dunn CJ, Goa KL.** Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999 Jun; 57 (6): 1005 - 1032.

61. **Esmon TC.** *The Anticoagulant and Anti-inflammatory Roles of the Protein C Anticoagulant Pathway.* *J Autoimmunity.* 2000; 15: 113 - 116.
62. **Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW.** *Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial.* *Br J Oral Maxillofac 2002. Jun;* 40 (3): 248 - 252.
63. **Farr DR, Hare AR.** *The use of thromboembolic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery.* *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994 Jun; 32 (3): 161 - 164.
64. **Fattahi T, Mohan M, Caldwell GT.** *Clinical Applications of Fibrin Sealants.* *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 218 - 224.
65. **Fihn SD.** *Aiming for Safe Anticoagulation.* *N Engl J Med.* 1995; 333 (1): 54 - 55.
66. **Fihn SD et al.** *Risc Factors for Complications of Chronic Anticoagulation. A Multicenter Study.* *Ann Intern Med.* 1993; 118: 511 - 520.
67. **Finn MD, Schow SR.** *Surgical management of a protein S-deficient patient.* *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Feb; 51(2): 181 - 183.
68. **Franchi M, Mella R, Bortolini S, Calura G.** *Hemostasis in patients at high hemorrhagic risk.* *Minerva-Stomatol.* 1995 May; 44 (5): 235 - 240.
69. **Freymiller EG, Aghaloo TL.** *Platelet-Rich Plasma: Ready or Not?* *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 484 - 488.
70. **Garcia-Darennes F, Darennes J, Freidel M , Breton P.** *Protocol for adapting oral anticoagulants before dental extraction.* *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2003; 104 (2): 69-72.
71. **Gaudy JF, Ankri A, Tager F, El Haddiou A, Bravetti P, Lafont A, Gogly B.** *Anticoagulants and dental extractions.* *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005 Sep; 98 (9): 859 - 866.
72. **Георгиевска-Исмаил Ј.** *Кардиолошка проблеми во стоматолошката практика.* *Макед Стоматол Прегл* 2001; 25 (1 - 4): 17 - 26.
73. **Gogna A, Arun S.** *Oral Anticoagulation in Clinical Practice.* *JIACM* 2005; 6 (1): 53 - 66.
74. **Gómez-Moreno G, Cutando-Soriano A, Arana C, Scully C.** *Hereditary Blood Coagulation Disorders: Management and Dental Treatment.* *J Dent Res* 2005; 84 (11): 978 – 985.
75. **Gonty AA.** *Discussion: Dental Extractions in Patients on an Oral Anticoagulant: A Survey of Practices in North America.* *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56: 917 - 918.
76. **Grant PJ.** *The fibrinolytic system in health and disease.* *Thrombosis* 1992; 2: 12 - 19.
77. **Grignani G, De Rysky C.** *Hemorrhagic diathesis and oral surgery.* *Minerva-Stomatol.* 1990; 39 (10): 789 - 96.
78. **Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM.** *Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Sep; 92 (3): 257 - 259.
79. **Heit JA.** *Low-Molekular-Weight Heparin. Biochemistry, Pharmacology, and Concurrent Drug Precautions.* *Reg Anest Pain Med.* 1998; 23 (6)Suppl 2:135-139.
80. **Herion F, David JL, Boxho P, Rompen E.** *Anti-vitamins K and oral surgery: the end of their prohibition?* *Rev Med Liege.* 2002; 57 (5): 330 - 333.
81. **Herman W, Konzelman JL, Sutley S.** *Current Perspectives on Dental Patients Receiving Cumarin Anticoagulant Therapy.* *JADA March* 1997; 128: 327 - 335.

82. **Hirsh J.** Current anticoagulant therapy - unmet clinical needs. *Thrombosis Research* 2003; 109: S1 - S8.
83. **Hirsh J, Dalen JE, Guyatt G.** The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *Chest* 2001; 119: 1 - 2.
84. **Hirsh J, Warkentin T, Shaughnessy S, Anand S, Halperin J, Raschke R, Granger C, Ohman M, Dalen JE.** Heparin And Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest* 2001;119:64- 94.
85. **Hirsh J.** New anticoagulants. *Am Heart J.* 2001; 142: S3 - 8.
86. **Hirsh J, Poller L.** The International Normalized Ratio. A Guide to Understand and Correcting Its Problems. *Arch Intern Med.* 1994; 154 (3): 282 - 288.
87. **Hirsh J, Fuster V.** Guide to Anticoagulant Therapy. Part 2: Oral Anticoagulants. *Circulation.* 1994; 89 (3): 1469 - 1480.
88. **Hirsh J.** Oral Anticoagulants. Mechanism of Action,Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest.* 1992; 102 (suppl): 312 S - 326 S.
89. **Honig JF, Merten HA, Korth O, Halling F, Kostering H.** Antithrombin-III-control in Marcumar patients in oral surgery. *Zahnarztl Prax.* 1991 Mar; 42 (3): 82 - 84.
90. **Italia C, Salvetti E, Bottinelli G.** Protocol in interventions in ambulatory surgery of patients under anticoagulant therapy. *Ann Osp Maria Vittoria Torino.* 1984; 27(1-6): 59 - 74.
91. **Jackson MR.** Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *Am J Surger* 2001;182:1S -7S.
92. **Јанев J.** Примена на "Емех"-от ј во оралнашта хирургија. *Макед Стомат Прегл* 1978; 2 (4): 385 -387.
93. **Jeske W, Messmore HL, Fareed J:** Pharmacology of Heparin and Oral Anticoagulants. In Loscalzo J, Schafer AI, eds: *Thrombosis and Hemorrhage*, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 1193 - 1213.
94. **Johnson Leong C, Rada RE.** The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc.* 2002 Aug; 133 (8): 1083 - 1087.
95. **Kearon C, Hirsh J.** Management of Anticoagulation before and after Elective Surgery. *N Engl J Med.* 1997; 336 (22): 1506 - 1511.
96. **Knezevic M, Vicente M, Dominguez S, Garcia F, Marjanovic M, Loncarevic S, Mirkovic Z, Petrovic D.** Compatibility of Patients Undergoing Oral anticoagulant Tretment for Oral Surgery procedures. *Balk J Stom.* 2005; 9: 130 -133.
97. **Kostovska S, Stegnar M, Neceva V, Dimova C, Pejceva J, Blazevska B, Jamovski L.** Thrombophilic markers frequency in the patients with deep venous thrombosis. *Vox Sanguinis.* 2006; 91 (suppl. 3): 170.
98. **Костровска С.** Тромбоштични заболувања во физиолоѓија и Јатиолоѓија на хемосистазата. Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, 2003.
99. **Kostovska S, Dimova C, Janev E, Blazevska B.** Tooth extractions on the patients under anticoagulant therapy. *7th Congress of the Balkan Stomatological Society, (Abs.), Kushadasi, 2002;* 167.
100. **Костровска С.** Хемосистаза, во Никодиевиќ Б. и сор., Современа дијагностичка и терапија во медицината - 2000 - (прирачник за лекари), Медицински факултет, Скопје, 2000; 213 - 224.

101. **Косиќовска С.** Дијагностичко и прогностичко значење на троактивиаторите на фибринолитичкиот систем во дефинирањето на тромбофиличните состојби, (докторска дисертација). Медицински Факултет, Скопје, 1994.
102. **Koch-Weser J, Sellers E.** Drug Interactions with Cumarin Anticoagulants (First of Two Parts). *N Engl J Med* 1971; 285 (9): 487-498; (Second of Two Parts). *N Engl J Med*. 1971; 285 (10): 547- 558.
103. **Koh MBC, Hunt BJ.** The management of perioperative bleeding. *Blood Reviews*. 2003; 17: 179-185.
104. **Landesberg R, Burke A, Pinsky D, Katz R, Vo J, Eisig SB, Lu HH.** Activation of Platelet-Rich Plasma Using Thrombin Receptor Agonist Peptide. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 529 - 535.
105. **Landesberg R, Moses M, Karpatkin M.** Risks Of Using Platelet Rich Plasma Gel. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 56: 1116 - 1117.
106. **Lasaridis N, Merten A.** Experiences from the use of Fibrin glue in oral and maxillofacial surgery. *Hell Stomatol Chron*. 1989; 33 (1): 45 - 55.
107. **Leuthold B, Bormann R.** Autologous fibrin glue-a local hemostyptic agent following dental surgical interventions in patients undergoing anticoagulant therapy. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl*. 1989; 77 (3): 268 -272.
108. **Levesque H, Peron JM.** Platelet aggregation inhibitors and vitamin K antagonists in stomatology and maxillo-facial surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2003; 104 (2): 80 - 90.
109. **Lewandowski B.** Topical treatment of bleeding post removed teeth in patients with prosthetic heart valves whose receiving long-term of oral anticoagulant therapy. *Pol Merkuriusz Lek*. 2002 Jan; 12 (67): 20 - 24.
110. **Lieblich S.** Tranexamic Acid Rinses in Anticoagulated Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54: 657.
111. **Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA.** Antithrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 93: 544 - 551.
112. **Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J.** Dental Management Considerations For The Patient With An Acquired Coagulopathy. Part 1: Coagulopathies From Systemic Disease. *British Dental Journal*. Oct 2003; 195 (8): 439 - 445.
113. **Lund JP, Drews T, Hetzer R, Reichart PA.** Oral surgical management of patients with mechanical circulatory support. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 31 (6): 629 - 633.
114. **Madrid C.** Dental extractions in patients taking anticoagulants: is alteration of the anticoagulant regime necessary? *Rev Med Suisse*. 2005; 1 (21): 1418,1421 - 1422, 1424.
115. **Magro-Érnica N, Magro-Filho O, Rangel-Garcia I.** Histologic Study of Use of Microfibrillar Collagen Hemostat in Rat Dental Sockets. *Braz Dent J*. 2003; 14 (1): 12 - 15.
116. **Mankad PS, Codispoti M.** The role of fibrin sealants in hemostasis. *Am J Surgery*. 2001; 182: 21S - 28S.
117. **Mannucci MP.** Hemostatic Drugs. *N Engl J Med*. 1998; 339 (4): 245 - 253.

118. **Marjanovic M.** *Tooth Extraction Procedure and Postoperative Control in patients receiving Anticoagulant Therapy.* *Balk J Stom.* 2002; 6: 43 - 46.
119. **Marjanovic M.** *Use of thrombin powder after tooth extraction in patients receiving anticoagulant therapy.* *Vojnosanit Pregl.* 2002 Jul-Aug; 59 (4): 389 - 392.
120. **Martinowitz U, Mazar AL, Taicher S, Varon D, Gitel SN, Ramot B, Rakocz M.** *Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 Sep; 70 (3): 274 - 277.
121. **Martinowitz U, Schulman S.** *Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis.* *Thromb-Haemost.* 1995 Jul; 74(1): 486 - 492.
122. **Matras H.** *The use of fibrin sealant in oral and maxillofacial surgery.* *J Oral Maxillofac Surg.* Oct 1982; 40 (10): 617 - 622.
123. **Mehra P, Cottrell DA, Bestgen SC, Booth DF.** *Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram.* *J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Feb; 58 (2): 198 - 202.
124. **Moller JF; Petersen JK.** *Efficacy of a fibrin sealant on healing of extraction wounds.* *Int J Oral Maxillofac Surg.* Apr 1988; 17 (2): 142 - 144.
125. **Moser K, Stein M.** *Fibrinolysis and venous thromboembolism.* Chicago, Year Book Medical Publisher 1973.
126. **Muthukrishnan A.** *Re: Webster K, Wilde J. Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations.* *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Jun; 40 (3): 266.
127. **Muzyka BC.** *Atrial fibrillation and its relationship to dental care.* *J Am Dent Assoc.* 1999 Jul; 130 (7): 1080 - 1085.
128. **Okada T, Futatsuki T, Takesaki H, Ooe T, Abe K.** *Postoperative bleeding after tooth extractions in patients controlled with warfarin--a clinico-statistical study on the factors influencing postoperative bleeding.* *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2004 Sep; 95 (9): 218 - 223.
129. **Okamoto T, Alves-Rezende MCR, Cláudio CC, Rodrigues TS, Okamoto R.** *Effects Of Tissucol And Epsilon Aminocaproic Acid In The Healing Process Following Dental Extraction In Dehydrated Rats.* *Braz Oral Res* 2006; 20 (1): 33 - 39.
130. **Pacz Z, Csiky M.** *Tooth extraction in patients undergoing anticoagulant therapy.* *Fogorv Sz.* 1995 Sep; 88 (9): 289 - 292.
131. **Padmanabhan LD, Mhaskar R, Mhaskar A, Ross CR.** *Factor XIII deficiency: a rare cause of repeated abortions Case Report.* *Singapore Med J* 2004; 45 (4): 186.
132. **Padron N, Limeres J, Tomas I, Dios PD.** *Oral Health and Health Behavior in Patients under Anticoagulation Therapy.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2003; 519 Letter.
133. **Palareti G, Legnani K.** *Warfarin Withdrawal, Pharmacokinetic - Pharmacodynamic Considerations.* *Clin Pharmacocinet* 1996; 30 (4): 300 -313.
134. **Pelissier-A, Arnault N, Pelissier Gele B.** *Hemorragies d'origine dentaire: les techniques locales d'hemostase.* *Actual – Odontostomato l - Paris* 1990; 44 (170): 307 - 322.
135. **Pelissier A, Alantar SA.** *Les antivitamines K. Mode d'action, indications, principes de traitement, rôle de l'odonto-stomatologue.* *Actual-Odontostomatol-Paris.* 1990; 44 (169): 127 - 140.

136. **Petersen JK.** Clinical experience in oral surgery with human fibrin sealant. *Int Dent J.* Dec 1985; 35 (4): 277 - 279.
137. **Plaza-Costa A, Garcia-Romero P, Poveda-Roda R, Bagan JV, Silvestre-Donat FJ, Cervero JA.** A comparative study between INR and the determination of prothrombin time with the Coaguchek(r) portable coagulometer in the dental treatment of anticoagulated patients. *Med Oral.* 2002 Mar - Apr; 7 (2): 130 - 135.
138. **Raborn GW, Hohn FI, Grace MG, Arora BK.** Tisseel, a two component fibrin tissue sealant system: report of a trial involving anticoagulated dental patients. *J Can Dent Assoc.* 1990 Aug; 56 (8): 779 - 781.
139. **Ramstrom G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blomback M, Alander U.** Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51 (11): 1211 - 1216.
140. **Ratnoff O, Forbes Ch.** Disorders of Hemostasis. 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio, 1991.
141. **Rodriguez Fuchs CA, Bezares RF, Celebrin L, Alvarez FA, Torres ME, Costemalle E, Bruno M.** Safe minor surgery in patients taking anticoagulants. *Sangre-Barc.* 1993 Jun; 38 (3): 239 - 241.
142. **Rogerson KC.** Hemostasis for dental surgery. *Dent Clinic N Amer* 1995; 39 (3): 649 - 662.
143. **Roggia S, Albera G, Curioni L, Moniaci D.** Tecnica fotocoagulativa a raggi infrarossi nella prevenzione delle complicanze emorragiche in odontostomatologia. *Minerva Stomatol.* 1990 Jan; 39 (1): 63 - 67.
144. **Roser SM, Rosenblom B.** Continued anticoagulation in oral surgery procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975 Oct; 40 (4): 448 - 457.
145. **Rota L, Pignanelli C, Pignanelli M.** [Use of fibrin glue in oral surgery] L'impiego della colla di fibrina in chirurgia orale. *Dent Cadmos.* 1989; 57 (18): 64 - 70, 73 - 4.
146. **Sandset PM.** Perioperative management of oral anticoagulant therapy. *Thromb Res.* 2003; 108: 1 - 2.
147. **Schardt-Sacco D, Hill C.** Update on coagulopathies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 90 (5): 559 - 563.
148. **Scully C, Wolff A.** Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Jul; 94 (1): 57 - 64.
149. **Sindet-Pedersen S.** Haemostasis in oral surgery - the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and chlinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. *Dan Med Bull.* 1991; 38 (6): 427 - 443.
150. **Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M.** Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med.* 1989 Mar 30; 320 (13): 840 - 843.
151. **Sindet-Pedersen S, Vaeth M.** Discussion Oral Surgery in Anticoagulated Patients Without Reducing the Dose of Oral Anticoagulant: A Prospective Randomized Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996. 54: 32 - 33.

152. **Sirois DA, Fatahzadeh M.** *Valvular heart disease.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91: 15 - 19.
153. **Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J.** *Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study.* *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Jan; 54 (1): 27 - 32. discussion 323.
154. **Spotnitz WD.** *Commercial fibrin sealants in surgical care.* *Amer J Surg.* 2001; 182: 8S - 14S.
155. **Steinberg M, Moores J.** *Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 80: 175 - 177.
156. **Sulejmanagic N, Haracic M, Basic V, Rizanvebegovic R.** *Effects of Hight-Impact Dose of amoxycillin on the Laboratory Value of the INR: Oral-Surgery Impact.* *Balk J Stom.* 2005; 9: 102 - 106.
157. **Suttie JW:** *Vitamin K antagonists.* In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds: *Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 1562 - 1566.
158. **Tartaro GP, Itro A, Grisolía G.** *The preoperative treatment of patients with heart valve prostheses undergoing oral and maxillofacial surgical interventions. Our protocol.* *Minerva Stomatol.* 1996 Oct; 45 (10): 427 - 430.
159. **Taylor BA, Tofler GH, Carey HMR, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR, Elliott MJ, Kull2, Ward ADC, Schenck K.** *Full-mouth Tooth Extraction Lowers Systemic Inflammatory and Thrombotic Markers of Cardiovascular Risk* *J Dent Res* 2006; 85(1):74-78.
160. **Tealdi R, Calderola F.** *Our protocol in outpatient oral surgery interventions on patients in treatment with oral anticoagulants.* *Minerva Stomatol.* 1993; 42(11-12): 541 - 546.
161. **Thronsdson RR, Walstad WR.** *Use of the argon beam coagulator for control of postoperative hemorrhage in an anticoagulated patient.* *J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Nov; 57 (11): 1367 - 1369.
162. **Thorn JJ, Sorensen H, Weis-Fogh U, Adersen M.** *Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery.* *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33: 95-100
163. **Todd DW.** *Evidence to Support an Individualized Approach to Modification of Oral Anticoagulant Therapy for Ambulatory Oral Surgery.* *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63: 536 - 539.
164. **Todd DW, Roman A.** *Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report.* *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59 (9): 1090 - 2. discussion 1092 - 1093.
165. **Troulis MJ, Head TW, Leclerc JR.** *Dental extractions in patients on an oral anticoagulant: a survey of practices in North America.* *J Oral Maxillofac Surg.* 1998 Aug; 56 (8): 914 - 7; discussion 917 - 918.
166. **Ugrinov R.** *Khirurgichni stomatologichni interventsii pri bolni na antikoagulantna terapiia (s opisanie na dvama bolni).* *Stomatologija-Sofija.* 1989; 71(1): 64 - 8.
167. **Umino M, Ohwatari T, Masuda T, Kubota Y.** *Effects of extensive oral surgery and hemorrhage on coagulation and fibrinolysis.* *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 May; 51 (5): 499 - 505.

168. **Величковски Б, Јанев Ј.** Орофацијални болни синдроми во Богдановски И, Накова М и сор. За стоматолошка болка. Стоматолошки Клинички Центар, Скопје, 1998; 83 - 100.
169. **Verstraete M.** Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs.* 1985; 29 (3): 236 - 261.
170. **Vinckier F, Vermylen J.** Blood loss following dental extractions in anticoagulated rabbits: Effects of tranexamic acid and socket packing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 59: 2 - 5.
171. **Vogel C.** Behavior of the fibrin-stabilizing blood coagulation factor XIII in hemorrhages after tooth extractions. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1980; 35(1): 137 - 8.
172. **Wahl MJ.** Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2000 Jan; 131 (1): 77 - 81.
173. **Wahl MJ.** Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med.* 1998; 158 (15): 1610-16.
174. **Wahl MJ, Howell J.** Altering Anticoagulant Therapy: A Survey of physicians. *JADA.* 1996; 127: 625 - 638.
175. **Watzke I, Watzke H.** Thromboembolic risk factors in patients undergoing maxillofacial surgery for malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 67 (2): 137- 140.
176. **Webster K, Wilde J.** Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 38 (2): 124 -126.
177. **Weibert RT.** Oral anticoagulant therapy in patients undergoing dental surgery. *Clin Pharm.* 1992 Oct; 11 (10): 857 - 864.
178. **Weiner M.** Targeting oral anticoagulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 4 - 5.
179. **Weitz JI, Hirsh J.** New Anticoagulant Drugs. *Chest* 2001; 119: 95 - 107.
180. **Weitz JI.** Low-Molecular-Weight Heparin. *N Engl J Med.* 1997; 337: 688 - 698.
181. **Wepner F.** Wound closure with a fibrin glue system (*Tissucol*) in patients with hemorrhagic diatheses. *Stomatol DDR.* 1984; 34 (7): 390 - 395.
182. **Wepner F, Fries R, Platz H.** The use of the fibrin adhesion system for local hemostasis in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1982; 40 (9): 555 - 558.
183. **Wu CL.** Regional anesthesia and anticoagulation. *J Clin Anesth.* 2001; 13: 49 - 58.
184. **Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli G, Girolami A.** Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Jan; 14 (1): 27 - 30.
185. **Zusman SP, Lustig JP, Baston I.** Postextraction hemostasis in patients on anticoagulant therapy: the use of a fibrin sealant. *Quintessence Int.* 1992; 23 (10): 713 - 716.