

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Анита Вели Исмаили Бимбаши

ОДРЕДУВАЊЕ НА ХЕМОСТАТСКИОТ ЕФЕКТ НА ХИТОСАН, ФИБРИН БОГАТ СО ТРОМБОЦИТИ И ТРАНЕКСАМИЧНА КИСЕЛИНА ПО ЕКСТРАКЦИЈА НА ЗАБИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА

Докторски труд

Скопје, 2026



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Катедра за орална хирургија и имплантологија

Анита Вели Исмаили Бимбаши

ОДРЕДУВАЊЕ НА ХЕМОСТАТСКИОТ ЕФЕКТ НА ХИТОСАН, ФИБРИН БОГАТ СО ТРОМБОЦИТИ И ТРАНЕКСАМИЧНА КИСЕЛИНА ПО ЕКСТРАКЦИЈА НА ЗАБИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА

Докторски труд

Скопје, 2026 год.

Докторска дисертација, 2026

Докторанд:

д-р Анита Вели Исмаили Бимбаши

Тема:

ОДРЕДУВАЊЕ НА ХЕМОСТАТСКИОТ ЕФЕКТ НА ХИТОСАН, ФИБРИН БОГАТ СО ТРОМБОЦИТИ И ТРАНЕКСАМИЧНА КИСЕЛИНА ПО ЕКСТРАКЦИЈА НА ЗАБИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА

Ментор:
проф. д-р Едвард Јанев,
Стоматолошки факултет - Скопје

Комисија за одбрана:
проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ (претседател)
Установа од која доаѓа

проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,
Установа од која доаѓа

проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,
Установа од која доаѓа

проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,
Установа од која доаѓа

проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,
Установа од која доаѓа

Научна област:
ОРАЛНА ХИРУРГИЈА И ИМПЛАНТОЛОГИЈА

Датум на одбрана:
(Ако датумот не е утврден, се додава дополнително рачно)

Анита Вели Исмаили Бимбаши

ОДРЕДУВАЊЕ НА ХЕМОСТАТСКИОТ ЕФЕКТ НА ХИТОСАН, ФИБРИН БОГАТ СО ТРОМБОЦИТИ И ТРАНЕКСАМИЧНА КИСЕЛИНА ПО ЕКСТРАКЦИЈА НА ЗАБИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА

– А п с т р а к т –

Вовед: Напредокот во превенцијата и современиот третман на кардиоваскуларните и цереброваскуларните заболувања резултираше со значително зголемување на бројот на пациенти кои примаат долготрајна антитромбоцитна терапија. Истовремено, овие пациенти сè почесто имаат потреба од орално-хируршки интервенции, при што обезбедувањето на сигурна локална хемостаза претставува важен предуслов за успешен хируршки третман. Современите препораки укажуваат дека прекинот на антитромбоцитната терапија треба да се избегнува секогаш кога е тоа можно, поради ризикот од сериозни тромбоемболиски компликации, што ја нагласува потребата од примена на ефикасни локални хемостатски средства.

Цел: Целта на ова истражување беше да се направи компаративна клиничка евалуација на хемостатскиот ефект на транексамичната киселина, фибринот богат со тромбоцити (PRF) и хитозанот кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија по екстракција на заб, како и да се процени нивното влијание врз постоперативното крвавење, болката, едемот, хематомот, процесот на заздравување на постекстракционата рана и задоволството на пациентите.

Материјал и методи: Во проспективното клиничко истражување беа вклучени 150 пациенти на хронична антитромбоцитна терапија кај кои беше индицирана екстракција на заб. Испитаниците беа распределени во три групи од по 50 пациенти: група А – локална примена на транексамична киселина (ТХА), група Б – примена на фибрин богат со тромбоцити (PRF) и група Ц – примена на хитозан. Кај сите пациенти беа анализирани следните параметри: времето потребно за постигнување на хемостаза, постоперативното крвавење, квалитетот на формираниот коагулум, интензитетот на постоперативната болка, присуството на едем и хематом, процесот на заздравување на раната и степенот на задоволство од третманот.

Резултати: Компаративната анализа покажа статистички сигнификантни разлики помеѓу испитуваните групи. Најкратко време за постигнување на локална хемостаза беше регистрирано кај пациентите третирани со хитозан (1,2 ± 0,1 минути), во споредба со PRF (2,7 ± 0,3 минути) и 5 % транексамична киселина (3,0 ± 0,4 минути) ($p < 0,001$). PRF покажа најдобри резултати во однос на заздравувањето на постекстракционата алвеола, при што нормално заздравување на седмиот постоперативен ден беше забележано кај 98 % од пациентите. Дополнително, кај оваа група беше регистриран најмал интензитет на постоперативна болка, отсуство на едем и највисоко ниво на задоволство од третманот.

Заклучок: Резултатите од ова истражување покажуваат дека локалната примена на транексамична киселина, хитозан и фибрин богат со тромбоцити (PRF) овозможува безбедно и ефикасно изведување на дентални екстракции кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија, без потреба од нејзино рутинско прекинување. Хитозанот покажа најизразен хемостатски ефект преку најбрзо постигнување на локална хемостаза, додека транексамичната киселина обезбеди сигурна стабилизација на коагулумот и ефикасна контрола на

постоперативното крвавење. Иако PRF не покажа најкратко време за постигнување на хемостаза, тој обезбеди сигурна локална контрола на крвавењето и покажа најизразен регенеративен потенцијал, со најдобри резултати во однос на заздравувањето на постекстракционата рана, намалувањето на постоперативната болка и едемот и задоволството на пациентите. Како автологен биоматеријал богат со фактори на раст, PRF претставува особено вредна терапевтска опција не само кај пациенти на антитромбоцитна терапија, туку и кај пациенти со компромитирано заздравување на раните, како што се пациентите со дијабетес мелитус. Наодите од оваа докторска дисертација дополнително ја потврдуваат современата клиничка парадигма дека континуирањето на антитромбоцитната терапија, во комбинација со примена на соодветни локални хемостатски средства, претставува безбеден, ефикасен и научно оправдан пристап во современата орална хирургија.

Клучни зборови: антитромбоцитна терапија, локална хемостаза, екстракција на заб, транексамична киселина, фибрин богат со тромбоцити, PRF, хитозан, постоперативно крвавење, заздравување на рана.

Anita Veli Ismaili Bimbashi

Determination of the Haemostatic Effect of Chitosan, Platelet-Rich Fibrin, and Tranexamic Acid Following Tooth Extraction in Patients Receiving Antiplatelet Therapy

– A b s t r a c t –

Introduction: Advances in the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases have led to a substantial increase in the number of patients receiving long-term antiplatelet therapy. At the same time, these patients increasingly require oral surgical procedures, in which the achievement of reliable local haemostasis represents a fundamental prerequisite for successful surgical management. Current clinical guidelines recommend that antiplatelet therapy should be continued whenever possible, as its discontinuation may expose patients to serious thromboembolic complications. This highlights the need for effective local haemostatic agents capable of providing adequate bleeding control without interruption of antiplatelet medication.

Aim: The aim of this study was to perform a comparative clinical evaluation of the haemostatic efficacy of tranexamic acid (TXA), platelet-rich fibrin (PRF), and chitosan in patients receiving chronic antiplatelet therapy following tooth extraction. In addition, the study aimed to assess their effects on postoperative bleeding, pain intensity, oedema, haematoma formation, post-extraction wound healing, and patient satisfaction.

Materials and Methods: This prospective clinical study included 150 patients receiving long-term antiplatelet therapy who required tooth extraction. The participants were allocated into three equal groups of 50 patients each: Group A – local application of tranexamic acid (TXA), Group B – application of platelet-rich fibrin (PRF), and Group C – application of chitosan. In all patients, the time required to achieve local haemostasis, postoperative bleeding at different time intervals, clot quality and stability, postoperative pain intensity, the presence of oedema and haematoma, wound healing, and the degree of patient satisfaction were evaluated. Statistical analysis was performed using appropriate descriptive and inferential statistical methods.

Results: The shortest time required to achieve local haemostasis was recorded in the chitosan group (1.2 ± 0.1 minutes), compared with the PRF group (2.7 ± 0.3 minutes) and the tranexamic acid group (3.0 ± 0.4 minutes), with the difference being statistically significant ($p < 0.05$). Thirty minutes after the procedure, the highest proportion of patients without active postoperative bleeding was observed in the chitosan group, whereas no bleeding was recorded after 24 hours in any patient treated with PRF or chitosan. Regarding the postoperative course, patients treated with PRF demonstrated the most favourable outcomes in terms of pain intensity, oedema, and post-extraction wound healing, with the highest proportion of uneventful healing observed on the seventh postoperative day. Haematoma formation was infrequent, and no statistically significant differences were found among the study groups. The highest level of patient satisfaction was recorded in the PRF group.

Conclusion: The findings of this study demonstrate that the local application of tranexamic acid, chitosan, and platelet-rich fibrin (PRF) enables safe and effective tooth extraction in patients receiving chronic antiplatelet therapy without the need for routine discontinuation of medication. Chitosan exhibited the most pronounced hemostatic effect by achieving the shortest time to local hemostasis, whereas tranexamic acid provided reliable clot stabilization and effective control of postoperative bleeding. Although PRF did not achieve the shortest hemostatic time, it ensured effective local bleeding

control while demonstrating the greatest regenerative potential, yielding superior outcomes in terms of extraction socket healing, reduction of postoperative pain and edema, and overall patient satisfaction. As an autologous biomaterial enriched with platelets, leukocytes, and growth factors, PRF represents a particularly valuable therapeutic option for patients receiving antiplatelet therapy also with impaired wound healing, including patients with diabetes mellitus. The findings of this doctoral dissertation further support the contemporary clinical paradigm that the continuation of antiplatelet therapy, combined with the use of appropriate local hemostatic agents, constitutes a safe, effective, and scientifically justified approach in modern oral surgery.

Keywords: antiplatelet therapy; local haemostasis; tooth extraction; tranexamic acid; platelet-rich fibrin (PRF); chitosan; postoperative bleeding; wound healing.

ИЗЈАВА

Изјавувам дека докторскиот труд го изработив самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање.

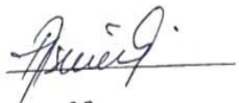
Анита Исмаили Бимбаши



с.р.

Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

Име и презиме Анита Исмаили Бимбасши



с.р.

Содржина

1. ВОВЕД 12

1.1. Постекстракционо крвавење кај пациенти на антитромбоцитна терапија 12

1.2. Хемостаза – физиолошки механизми и значење 12

1.3. Индикации за примена на антитромботична терапија 15

1.4. Антитромбоцитни лекови: класификација, механизам на дејство и клиничка примена 16

1.5. Менаџирање на крвавењето и хемостазата кај пациенти на антитромботична терапија 22

1.6. Современи локални хемостатски и регенеративни агенси во оралната хирургија 23

1.6.1. Транексамична киселина (ТХА) 24

1.6.2. Фибрин богат со тромбоцити (*Platelet-Rich Fibrin*- PRF) 24

1.6.3. Производи базирани на хитозан 26

ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО 27

ЗНАЧЕЊЕ НА ИЗБОРОТ И НА ОБРАБОТКАТА НА ТЕМАТА 28

ОЧЕКУВАН НАУЧЕН ПРИДОНЕС 29

НАЦРТ НА СОДРЖИНАТА НА ТРУДОТ 30

2. ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ, ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ 31

3. ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ 52

4. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА 53

5. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ 60

5.1. Континуирање на антитромбоцитната терапија и ризикот од крвавење 78

5.2. Споредба на резултатите со студиите за транексамична киселина (ТХА) 79

5.3. Споредба на резултатите со студиите за хитозан 81

5.4. Споредба на резултатите со студиите за PRF 82

5.5. Компаративна анализа на PRF, хитозан и ТХА 84

6. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ 87

7. ЗАКЛУЧОК 89

8. СПИСОК НА КО РИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА 90

9. АВТОРЕЗИМЕ 107

10. AUTORESUME 122

СПИСОК НА СКРАТЕНИЦИ КОИ СЕ КОРИСТАТ ВО ТЕКСТОТ

Скратеница	Целосен назив
ADP	*Adenosine Diphosphate* (Аденозин дифосфат)
AHA	*American Heart Association* (Американска асоцијација за срце)
A-PRF+	*Advanced Platelet-Rich Fibrin Plus*
CABG	*Coronary Artery Bypass Grafting* (Аортокоронарен бајпас)
COX	*Cyclooxygenase* (Циклооксигеназа)
COX-1	*Cyclooxygenase-1*
COX-2	*Cyclooxygenase-2*
CSAT	*Customer Satisfaction Score*
CYP450	*Cytochrome P450 enzyme system* (Ензимски систем цитохром P450)
DAPT	*Dual Antiplatelet Therapy* (Двојна антитромбоцитна терапија)
DVT	*Deep Vein Thrombosis* (Длабока венска тромбоза)
eGFR	*Estimated Glomerular Filtration Rate* (Проценета гломеруларна филтрација)
GP	*Glycoprotein* (Гликопротеин)
GP IIb/IIIa	*Glycoprotein IIb/IIIa receptor*
HDD	*HemCon Dental Dressing*
IGF-I	*Insulin-like Growth Factor 1* (фактори на раст слични на инсулин)
IV	*Intravenous* (Интравенски)
PAD	*Peripheral Arterial Disease* (Периферна артериска болест)
PAI-1	*Plasminogen Activator Inhibitor-1*
PAR-1	*Protease-Activated Receptor-1*
PCI	*Percutaneous Coronary Intervention* (Перкутана коронарна интервенција)
PDE-3	*Phosphodiesterase-3*
PDGF	*Platelet-Derived Growth Factor* (тромбоцитен фактор на раст)

Скратеница	Целосен назив
PE	*Pulmonary Embolism* (Пулмонална емболија)
PRF	*Platelet-Rich Fibrin* (Фибрин богат со тромбоцити)
TIA	*Transient Ischemic Attack* (транзиторен исхемичен напад)
TGF-β	*Transforming Growth Factor-beta* (трансформирачки фактор на раст β)
TFPI	*Tissue Factor Pathway Inhibitor*
TRAP	*Thrombin Receptor Agonist Peptide*
TXA	*Tranexamic Acid* (Транексамична киселина)
TXA_2	*Thromboxane A_2* (Тромбоксан A_2)
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor* (васкуларен ендотелен фактор на раст)
VTE	*Venous Thromboembolism* (Венски тромбоемболизам)
vWF	*von Willebrand Factor* (von Willebrand фактор)
АКС	Акутен коронарен синдром
КАБ	Коронарна артериска болест

1. ВОВЕД

1.1. Постекстракционо крвавење кај пациенти на антитромбоцитна терапија

Екстракцијата на забите е процедура што многу често се изведува во оралната хирургија и може да биде придружена со периоперативни или постоперативни компликации [1,2]. Крвавењето е еден од најчестите и најзначајните проблеми што треба да се земе предвид во постекстракциската фаза [3,4]. Обично се третира со конвенционален метод (притисок со газа или шевови). Но, овие мерки можеби не се доволни кога пациентот има значително повисок ризик од крвавење. Пациентите кои примаат двојна антитромбоцитна терапија спаѓаат во оваа група [5,6]. Но, пациентите со хемостатски нарушувања предизвикани од лекови, во оралната хирургија [7] бараат посебно внимание.

Дури и по екстракција на забот, кај пациентите кои примаат антитромбоцитни или антикоагулантни лекови може да се појави животозагрозувачко крвавење [8]. За превенција, предложените мерки вклучуваат локално управување со раната, како употреба на хемостатски агенси и/или прекин или намалување на тромбоцитната/антикоагулантната терапија (замена на оваа терапија со мост терапија или продолжување со примање на лековите).

Соодветно на ова, продолжувањето со терапија го зголемува ризикот од крвавење, но, од друга страна, прекинот го зголемува ризикот од формирање на тромб [9,11].

Кај поголемиот дел од пациентите може да дојде до крвавење 3–5 дена по екстракцијата на забот, поради локални антифибринолитички агенси, како што се плазминогенот и активаторите на плазминоген кои го дислоцираат тромбот [10,12].

1.2. Хемостаза – физиолошки механизми и значење

Хемостазата претставува сложен физиолошки процес кој вклучува прецизна рамнотежа помеѓу протромботската активност на тромбоцитите, ензимите и коагулационите фактори, од една страна, и антитромботската активност на фибринолитичкиот систем и инхибиторите на коагулацијата, од друга страна. Клучна компонента во одржувањето на оваа рамнотежа се ткивата низ кои циркулира крвта, односно крвните садови, ендотелот кој ја обложува внатрешната површина на васкуларниот систем и субендотелните структури. Во услови кога крвните садови се неоштетени, ендотелот обезбедува антитромботска средина која овозможува непречен проток на крвта и спречува формирање на несакани тромби. По настанување на васкуларна повреда, се активираат низа хемостатски механизми чија цел е брзо воспоставување на хемостаза и спречување на прекумерна загуба на крв. Во физиолошки услови, васкуларниот ендотел одржува антитромботска средина која овозможува непречен проток на крвта и спречува несакана интраваскуларна тромбоза. По оштетување на крвниот сад, ендотелот и изложените субендотелни структури иницираат комплексен хемостатски одговор кој вклучува активација на тромбоцитите,

коагулациониот систем и формирање на фибрински коагулум, со крајна цел постигнување хемостаза и прекин на крвавењето.

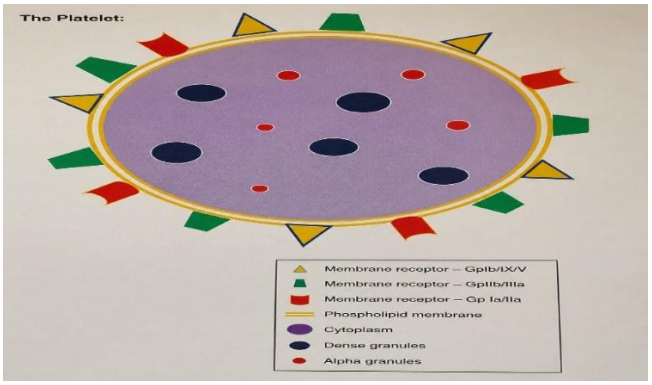
Физиолошката хемостаза претставува комплексен и строго регулиран процес кој се дели на три последователни фази: васкуларна, тромбоцитна и коагулациона фаза [13].

Почетниот васкуларен одговор на повреда има цел да ја минимизира загубата на крв и истовремено да ја иницира првата фаза на заздравување на раната – воспалителната фаза [14]. По повреда на крвниот сад, веднаш настанува вазоконстрикција како резултат на неврогени рефлексни механизми активирани од болковите и другите аферентни рецептори присутни во оштетеното ткиво. Оваа непосредна вазоконстрикција претставува прв одбранбен механизам на организмот против прекумерна загуба на крв, бидејќи го намалува протокот на крв во повредената област и овозможува побрзо воспоставување на хемостаза [15,16,17]. По иницијалната вазоконстрикција, како дел од нормалниот физиолошки процес на заздравување, следува вазодилатација на крвните садови. Оваа промена претставува почеток на воспалителната фаза на заздравување на раната и има клучна улога во овозможување на миграцијата на воспалителните клетки кон местото на повредата [18,19].

Процесот на заздравување на раната традиционално се дели на три фази: воспалителна фаза, пролиферативна фаза и фаза на матурација (ремоделирање). Воспалителната фаза започнува веднаш по воспоставувањето на хемостазата и се карактеризира со локална вазодилатација и зголемена васкуларна пропустливост. Овие промени овозможуваат екстравазација на плазматски протеини и миграција на неутрофили, моноцити и други клетки вклучени во одбранбениот и регенеративниот одговор на организмот. Оваа динамична промена на васкуларниот тонус претставува важен дел од хемостатскиот механизам и создава услови за понатамошно одвивање на процесите на воспаление, регенерација и заздравување на ткивата [19, 20].

Тромбоцити

Тромбоцитите се централна компонента во создавањето на тромб. Тие претставуваат основна платформа врз која се одвиваат коагулационите реакции и играат клучна улога во воспоставувањето на хемостазата [13]. Преку процесите на адхезија, активација и агрегација, тромбоцитите овозможуваат формирање на примарен тромбоцитен чеп и создаваат услови за активирање на коагулационата каскада, што на крај резултира со формирање на стабилен фибрински тромб и запирање на крвавењето. Тромбоцитите потекнуваат од мегакариоцитите во коскената срцевина. Тие се безјадрени клетки со дискоиден облик и дијаметар од приближно 2–3 μm [21].



Слика 1- Функционални елементи на тромбоцитот
Извор:Kuang T, Srumita RP. *Hemostasis in Dentistry*, стр. 8.

Поради нивната мала големина и специфична структура, тромбоцитите лесно циркулираат низ крвните садови и брзо се активираат при васкуларна повреда. Иако немаат клеточно јадро, тие содржат бројни гранули и биолошки активни супстанции кои имаат клучна улога во процесите на хемостаза, коагулација и заздравување на ткивата. Кај возрасен човек, во циркулацијата се наоѓаат приближно еден трилион тромбоцити. Од нив, околу две третини циркулираат во периферната крв, додека една третина е реверзибилно складирана во слезината (спленот). Просечниот животен век на тромбоцитите изнесува од 8 до 10 дена [21]. По истекот на овој период, старите или оштетени тромбоцити се отстрануваат главно од страна на слезината и ретикулоендотелниот систем, додека коскената срцевина континуирано создава нови тромбоцити за одржување на нормална хемостатска функција [22]. Нормалниот број на тромбоцити во периферната крв изнесува од 150.000 до 400.000 на микролитар (μL) крв. За одржување на стабилно ниво на тромбоцити во циркулацијата, организмот дневно продуцира приближно 100 милијарди нови тромбоцити [21]. Овој континуиран процес на продукција и отстранување на тромбоцитите е од суштинско значење за одржување на нормалната хемостаза и способноста на организмот брзо да одговори на васкуларна повреда и крвавење. Тромбоцитите се создадени да циркулираат низ интактниот васкуларен систем без да стапуваат во контакт со ендотелната површина [23,24]. Во нормални услови, тие остануваат во неактивна состојба и не учествуваат во процесите на коагулација. Меѓутоа, при нарушување на интегритетот на ѕидот на крвниот сад, тромбоцитите брзо реагираат преку сложен систем на интеракции со изложените субендотелни структури. Овие интеракции овозможуваат нивна адхезија кон местото на повредата и нивно меѓусебно групирање (агрегација). Процесите на адхезија и агрегација претставуваат клучни чекори во примарната хемостаза, бидејќи доведуваат до формирање на примарен тромбоцитен чеп, кој го ограничува крвавењето и создава основа за понатамошно активирање на коагулационата каскада [13].

Тромбоцитите извршуваат повеќе важни функции во процесот на физиолошка коагулација. Тие учествуваат во контролата на создавањето на тромбин, го поддржуваат формирањето на фибрин и ја регулираат ретракцијата (собирањето) на фибринскиот коагулум [25]. Покрај тоа, тромбоцитите ги насочуваат и локализираат овие процеси

директно на местото на ткивната или васкуларната повреда. На тој начин, тие обезбедуваат ефикасно формирање на тромбоцитен чеп и стабилен фибрински коагулум, што е неопходно за запирање на крвавењето и воспоставување на нормална хемостаза. Благодарение на нивната централна улога во коагулацијата, тромбоцитите претставуваат клучна компонента во одржувањето на васкуларниот интегритет и во заштитата на организмот од прекумерна загуба на крв по повреда. За да ги извршат овие функции, тромбоцитите поминуваат низ добро координирани и строго регулирани процеси: активација, адхезија, агрегација и секреција.

Непосредно по повреда на крвниот сад, предизвикана од хируршка интервенција или траума, доаѓа до вазоконстрикција на крвниот сад и изложување на субендотелните структури, како што се *von Willebrand* факторот (vWF), колагенот, ткивниот фактор (фактор III) и други компоненти [26]. Помеѓу овие субендотелни структури и циркулирачките тромбоцити брзо се воспоставуваат интеракции кои го иницираат процесот на хемостаза. Овие почетни реакции доведуваат до активација на тромбоцитите и ја зголемуваат нивната способност за адхезија кон оштетениот ендотел. По адхезијата, тромбоцитите се здружуваат и формираат агрегати. Оваа тромбоцитна маса претставува централна платформа која овозможува насочување и концентрација на бројни биохемиски реакции на местото на повредата, што резултира со формирање на фибрин и стабилизација на коагулумот.

1.3. Индикации за примена на антитромботична терапија

Употребата на антитромботични лекови е исклучително распространета и може да биде индицирана кај различни заболувања и клинички состојби. Дополнително, иновациите и напредокот во фармакотерапијата го зголемија бројот на достапни антитромботични лекови, комбинациите на лекови што се користат и времетраењето на примената на овие терапии [27].

Тромбоемболиската болест претставува значајна причина за морбидитет и морталитет. Антикоагулантната и антитромбоцитната терапија претставуваат основа во лекувањето и превенцијата на тромбоемболиските заболувања [27]. Употребата на орални антитромботични лекови е исклучително распространета во Соединетите Американски Држави и на глобално ниво [28]. Со стареењето на популацијата, зголемената свест за ризиците од тромбоемболиските заболувања и подобрените терапии за нивно лекување, се очекува овој број дополнително да расте во наредните години. Антитромботичната терапија често е индицирана кај заболувања кои можат да доведат до артериски и венски тромбоемболизам [28,29].

Постојат бројни индикации поради кои пациентите примаат антитромботична терапија, како атријална фибрилација, венски тромбоемболизам, протетски срцеви валвули, превенција на кардиоваскуларни заболувања, коронарна артериска болест, исхемичен мозочен удар.

При проценката на потребата од ваков вид терапија, неопходно е внимателно да се евалуираат ризикот од тромбоза и ризикот од крвавење.

1.4. Антитромбоцитни лекови: класификација, механизам на дејство и клиничка примена

Формирањето на тромби може да доведе до различни животозагрозувачки кардиоваскуларни и невролошки настани, а улогата на тромбоцитите во процесот на тромбогенеза е добро позната [30, 31, 32]. Антитромбоцитните лекови се користат во лекувањето, како и во примарната и секундарната превенција на различни заболувања и клинички состојби. Механизмот на дејство, реверзибилноста, метаболизмот, интеракциите со други лекови, времетраењето на дејството и другите фармаколошки карактеристики значително се разликуваат помеѓу различните класи, како и помеѓу поединечните антитромбоцитни лекови. Механизмот на дејство, реверзибилноста на врзувањето за различни рецептори, степенот на хепатален метаболизам и ренална елиминација, времетраењето на терапевтскиот ефект, интеракциите со други лекови, како и мониторирањето на ефикасноста и безбедноста, се разликуваат помеѓу достапните антитромбоцитни лекови [32].

Различните антитромбоцитни лекови делуваат врз процесите на активација, адхезија и агрегација на тромбоцитите.

Фармаколошките инхибитори на тромбоцитната функција можат да се класифицираат во следните групи:

- инхибитори на тромбоксан (TXA),
- антагонисти на тромбоцитната активација посредувана од аденозин дифосфат (ADP),
- инхибитори на гликопротеинскиот (GP) IIb/IIIa комплекс,
- антагонисти на тромбинските рецептори и
- инхибитори на фосфодиестераза.

Антитромбоцитните лекови во различен степен ја инхибираат функцијата на тромбоцитите [33].

Aspirin-аспирин

Аспиринот односно ацетилсалицилната киселина, се метаболизира под дејство на естерази во својата активна форма – салицилна киселина, по што ја инхибира активацијата на тромбоцитите. Аспиринот неповратно ги инхибира ензимите циклооксигеназа (COX-1 и COX-2), со што се намалува конверзијата на арахидонската киселина во простагландини и нуспроизводи на тромбоксанот (TXA). Тромбоксанот A_2 (TXA_2) ја стимулира активацијата, агрегацијата и рекрутацијата на тромбоцитите, а истовремено предизвикува и вазоконстрикција [31,34]. Ензимите COX-1 претежно се

локализирани во гастроинтестиналниот тракт, бубрезите и тромбоцитите. Инхибицијата на COX-1 од страна на аспиринот претставува примарен механизам преку кој се нарушува хемостазата, при што ниски дневни дози на аспирин можат значително да ја намалат продукцијата на COX-1[31].

Аспиринот неповратно се врзува за тромбоцитите и, како резултат на тоа, го задржува својот терапевтски ефект во текот на целиот животен век на тромбоцитот (7–10 дена), и покрај тоа што неговите плазматски концентрации брзо се намалуваат поради краткиот полуживот. Максималниот антитромботичен ефект на аспиринот може да се постигне и со дози од само 30–150 mg, додека за целосна инхибиција на COX-2 и постигнување на системски антиинфламаторни ефекти се потребни повисоки дози [35]**.** Аспиринот е достапен во различни дозажни форми и може да се администрира ентерално или ректално. Таблетите за џвакање можат да постигнат максимални плазматски концентрации во рок од 30 минути и инхибиција на тромбоцитите во рок од 1 час [31]. Ентерично обложените и формулациите со одложено ослободување имаат намалена биорасположливост, одложен почеток на дејството (приближно 3–4 часа за постигнување на максимални плазматски концентрации) и, следствено, одложен терапевтски ефект. Ректалната администрација е поврзана со варијабилна апсорпција, при што биорасположливоста изнесува 20–60 % во текот на период на задржување од 2 до 5 часа [36].

Кај акутна тромбоза, ентералниот аспирин со непосредно ослободување секогаш претставува преферирани избор [31].

Оптималната доза на аспирин која истовремено обезбедува максимална ефикасност и минимална токсичност сè уште не е целосно утврдена. Се препорачуваат дневни дози во опсег од 75 до 325 mg, при што изборот на дозата може да зависи од различни фактори поврзани со пациентот, како што се ризикот од крвавење, времето поминато од кардиоваскуларниот или невролошкиот настан, типот на имплантираниот стент, истовремената примена на други лекови и бројни други клинички карактеристики [31,3].

Клинички индикации

Аспиринот е индициран за лекување на акутен коронарен синдром (АКС) и мозочен удар/транзиторен исхемичен напад (TIA), како и за секундарна превенција на артериска и венска тромбоза кај пациенти со коронарна артериска болест (КАБ) или претходно прележан акутен коронарен синдром.

Докажано е дека аспиринот го намалува морбидитетот и морталитетот кај пациенти со акутен коронарен синдром, стабилна ангина пекторис, по аортокоронарен бајпас, кај периферна артериска болест (PAD), транзиторен исхемичен напад, акутен исхемичен мозочен удар и полицитемија вера. Аспиринот се користи и како адјувантна терапија за тромбопрофилакса кај пациенти кои примаат варфарин поради протетски срцеви валвули, како и кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација [38].

Компликации

Аспиринот, на дозно-зависен начин, ја зголемува инциденцата на големи крвавења, гастроинтестинални крвавења и интракранијални хеморагии [31,34]. Одлуката дали аспиринот треба да се продолжи или прекине пред стоматолошки интервенции е индивидуална и зависи од карактеристиките на пациентот.

Доколку постои индикација за прекин на терапијата пред елективна хируршка интервенција или процедура, аспиринот се прекинува 7–10 дена претходно, поради неговото неповратно врзување за тромбоцитите. Доколку терапијата била привремено прекината, повторното воведување на аспирин приближно 24 часа по интервенцијата вообичаено се смета за безбедно [39].

Иако точната инциденца на крвавење предизвикано од аспирин е тешко да се утврди поради индивидуалните ризик-фактори кај пациентите, познато е дека аспиринот го зголемува ризикот од крвавење на дозно-зависен начин.

Механизмот на крвавење индуцирано од аспирин првенствено е поврзан со инхибицијата на синтезата на заштитните простагландини, што може да доведе до појава на гастроинтестинални улцерации. Аспиринот, дури и кога се применува во препорачаните дози, може самостојно да го зголеми ризикот од гастроинтестинално крвавење за 1,5 до 3 пати, а ризикот може дополнително да се зголеми кога се користи во комбинација со други антитромбоцитни или антикоагулантни лекови [40]. Поради дозно-зависната природа на крвавењата поврзани со аспирин, се препорачува примена на најниската ефикасна доза за секоја поединечна индикација, бидејќи на тој начин ризикот од крвавење може да се намали за 30–40 % [31].

P2Y12 инхибитори

P2Y12 инхибиторите ја намалуваат активацијата на тромбоцитите преку блокирање на врзувањето на аденозин дифосфатот (ADP) за P2Y12 рецепторите, со што се спречува активацијата на рецепторскиот комплекс GP IIb/IIIa на површината на тромбоцитите [31].

P2Y12 инхибиторите се поделени на тиенопиридини (*clopidogrel*-клопидогрел), *prasugrel*-прасугрел и *ticlopidine*-тиклопидин) и нетиенопиридини (*ticagrelor*-тикагрелор и *cangrelor*- кангрелор).

Тиенопиридините претставуваат пролекови кои за да го манифестираат својот терапевтски ефект мора да бидат метаболизирани во црниот дроб преку системот на изоензими на цитохром P450 (CYP450).

Секој од овие лекови се разликува во однос на почетокот на дејството, јачината на антитромбоцитниот ефект, времетраењето на дејството и профилот на интеракции со други лекови [41,42]. Кај сите три лека се применуваат ударни (*loading*) дози со цел брзо

постигнување на терапевтски концентрации и побрз почеток на дејството. Метаболизмот на клопидогрелот и тиклопидинот се одвива преку двостепен процес на активација посредуван од ензимскиот систем CYP450. Активниот метаболит на прасугрел достигнува максимални плазматски концентрации во рок од 30 минути, во споредба со 2–4 часа кај клопидогрелот [31]. Дополнително, прасугрелот подлежи на едностепена оксидација преку повеќе CYP450 изоензимски патишта, што може да придонесе за неговите попредвидливи фармакокинетички карактеристики. Иако реалниот полуживот на активните метаболити на тиенопиридините е релативно краток (1–8 часа), нивното неповратно врзување за P2Y12 рецепторите резултира со значително подолго времетраење на дејството, кое изнесува приближно 7–10 дена.

Во насока на подобрување на карактеристиките како што се побрз почеток на дејството, пократко или попредвидливо времетраење на ефектот и поголема предвидливост на инхибицијата на тромбоцитите, континуирано се развиваат нови лекови од оваа група [43].

Тикагрелорот е нетиенопиридински P2Y12 инхибитор кој не претставува пролек и затоа не бара хепатален метаболизам за да го постигне својот терапевтски ефект. Ова овозможува побрза и попредвидлива инхибиција на активацијата и агрегацијата на тромбоцитите [44].

Тикагрелорот реверзибилно се врзува за P2Y12 рецепторите, што резултира со пократко времетраење на антитромбоцитната активност во споредба со тиенопиридините [44]. Реверзибилното врзување на тикагрелорот и неговиот краток полуживот овозможуваат потенцијално полесна подготовка на пациентите за процедури кои бараат претходен прекин на антитромбоцитната терапија.

Сепак, поради пократкото времетраење на дејството, пациентите може да бидат изложени на поголем ризик од тромбоза во споредба со лековите со подолготрајно дејство доколку се пропуштат неколку дози од терапијата.

Тикагрелорот се администрира двапати дневно, поради што е неопходно пациентите строго да се придржуваат кон пропишаниот режим на лекување за да се одржат терапевтските концентрации на лекот [45].

Кангрелорот е нов интравенски (IV) нетиенопиридински P2Y12 инхибитор со многу краток полуживот и брз почеток на дејството. Тој може да има значајна улога кај одредени пациенти подложени на перкутана коронарна интервенција (PCI) кои не можат да толерираат ентерални P2Y12 инхибитори или во клинички ситуации каде што е пожелно антитромбоцитниот ефект брзо да се прекине или повлече [46].

Клинички индикации

P2Y12 инхибиторите се индицирани за примарна и секундарна превенција на тромбоза кај различни заболувања и клинички состојби.

Покажано е дека тиклопидинот го намалува ризикот од тромботични настани кај пациенти со мозочен удар, но неговата употреба е поврзана со појава на сериозни несакани ефекти, вклучувајќи неутропенија, тромбоцитопенија и тромботична тромбоцитопенична пурпура [43].

Клопидогрелот, најчесто во комбинација со аспирин, се користи за примарна и секундарна превенција на исхемични настани кај пациенти со акутен коронарен синдром (АКС), периферна артериска болест (PAD), мозочен удар и коронарна артериска болест. Прасугрелот, исто така најчесто во комбинација со аспирин, е индициран за превенција на тромботични кардиоваскуларни настани, вклучувајќи тромбоза во стентот, кај пациенти со акутен коронарен синдром по перкутана коронарна интервенција (PCI).

Тикагрелорот е индициран во комбинација со аспирин за примарна и секундарна превенција на исхемични настани кај пациенти со акутен коронарен синдром и може да има предност во однос на клопидогрелот кај пациенти со АКС кои се подложени на рани инвазивни процедури за реперфузија [42]. Кангрелорот е индициран за намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани кај одредени пациенти подложени на перкутана коронарна интервенција (PCI) [46]. Пациентите кај кои е потребна терапија со кангрелор вообичаено се префрлаат на ентерални P2Y12 инхибитори веднаш штом е тоа клинички возможно.

Компликации

Инциденцата на големи крвавења поврзани со употребата на P2Y12 инхибитори се разликува помеѓу поединечните лекови и може да зависи од повеќе фактори, вклучувајќи ја применетата доза, индивидуалните ризик-фактори на пациентот и истовремената употреба на други антитромботични терапии.

Гастроинтестиналното крвавење претставува релативно честа компликација поврзана со терапијата со P2Y12 инхибитори [40]. Поради ризикот од појава на субдурален хематом, P2Y12 инхибиторите треба да се избегнуваат кај пациенти кај кои се планира невроаксијална аналгезија [46].

Клопидогрелот и прасугрелот може да биде потребно да се прекинат 7–10 дена пред елективна хируршка интервенција или инвазивна процедура, додека се препорачува тикагрелорот да се прекине 5 дена претходно доколку е индициран прекин на терапијата. Вообичаено, терапијата повторно се воведува приближно 24 часа по хируршката интервенција или наредното утро по операцијата.

Поради уникатната хемиска структура на тикагрелорот и можеби неговата способност да го забави метаболизмот на аденозинот, неговата примена е поврзана со појава на несакани ефекти кои не се забележуваат кај тиенопиридинските деривати. Кај пациентите третирани со тикагрелор е пријавена зголемена зачестеност на диспнеа, вентрикуларни паузи и хиперурикемија [44].

Други антитромбоцитни таргети

Аспиринот и P2Y12 инхибиторите се користат кај огромното мнозинство пациенти кои примаат антитромбоцитна терапија. Сепак, постојат и други антитромбоцитни лекови кои се применуваат кај специфични заболувања или во одредени клинички ситуации., and

Abciximab-абциксимаб, *eptifibatide*-ептифибатид и *tirofiban*-тирофибан се интравенски (IV) лекови кои го инхибираат GP IIb/IIIa рецепторот на површината на тромбоцитите, со што ја спречуваат тромбоцитната активација, агрегација и фибриноген-посредуваното поврзување на тромбоцитите меѓусебно [31,47]. Докажано е дека овие лекови брзо инхибираат приближно 80–90 % од ADP-индуцираната тромбоцитна агрегација [47,48]**.**

Ептифибатидот и тирофибанот брзо се дисоцираат од GP IIb/IIIa рецепторот, при што нормалната функција на тромбоцитите се воспоставува во рок од приближно 8 часа. За разлика од нив, ефектите на абциксимабот можат да перзистираат со недели поради неговиот висок афинитет кон рецепторот [48]. Главниот рецептор за врзување на тромбин, познат како протеаза-активиран рецептор-1 (PAR-1), има значајна улога во тромбин-индуцираната активација на тромбоцитите и во воспалителните одговори. Овие механизми можат да придонесат за појава на сериозни кардиоваскуларни настани, како што се миокарден инфаркт и артериска тромбоза. *Vorapaxar*-ворапаксарот е антагонист на PAR-1 рецепторот кој ја инхибира тромбоцитната агрегација посредувана од тромбин и пептидот агонист на тромбинскиот рецептор (TRAP) [49].

Клинички индикации

Инхибиторите на GP IIb/IIIa рецепторите можат да се користат како адјувантна терапија кај пациенти со акутен коронарен синдром (АКС), како и кај пациенти подложени на перкутана коронарна интервенција (PCI). Одлуката за примена на овие лекови треба да се заснова на внимателна проценка на повеќе фактори, вклучувајќи ги индивидуалните ризик-фактори на пациентот, истовремената употреба на други антитромбоцитни и антитромботични лекови, како и потребното времетраење на терапијата [48, 50].

Ворапаксарот е индициран за намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани кај пациенти со прележан миокарден инфаркт или периферна артериска болест [49].

Цилостазолот се користи во третманот на интермитентна клаудикација кај пациенти со периферна артериска болест, при што е покажано дека значајно го зголемува растојанието на безболно одење и ја подобрува функционалната способност на пациентите [51].

Кај пациенти кои биле подложени на хируршка замена на срцеви валвули, *dipyridamole*-дипиридамолот може да се користи како адјувантна терапија за превенција на тромбоемболиски компликации.

Дипиридамолот, во комбинација со аспирин, покажал значајна ефикасност во намалувањето на инциденцата на големи васкуларни настани кај пациенти со анамнеза за цереброваскуларен инсулт и транзиторен исхемичен напад (TIA) [31,52].

Поради тоа, оваа комбинација е индицирана за секундарна превенција на цереброваскуларни настани и намалување на ризикот од нивно повторување.

Компликации

Зачестеноста на големи крвавења при терапија со GP IIb/IIIa инхибитори се движи од 1 % до 14 % од пациентите и зависи од конкретниот лек, истовремената примена на други терапии, како и од дополнителни фактори поврзани со акутниот коронарен синдром (АКС) или перкутаната коронарна интервенција (PCI) [47,48].

Иако хеморагиските компликации се релативно ретки кај двата лека, пациентите треба внимателно да се следат за појава на знаци и симптоми на крвавење [51]**.**

Листата на антитромбоцитни лекови достапни за пациентите значително се прошири во последните години. Аспиринот и понатаму претставува основа на антитромбоцитната терапија, но воведувањето на нови и помоќни класи на лекови, како што се P2Y12 инхибиторите, GP IIb/IIIa антагонистите и PAR-1 антагонистите, покажува дека оваа терапевтска област постојано се развива и се менува.

Пациентите кои примаат орална антикоагулантна и антитромбоцитна терапија и се подложуваат на инвазивни стоматолошки интервенции може да имаат повисок ризик од крвавење во споредба со пациентите кои не примаат ваква терапија [13].

1.5. Менаџирање на крвавењето и хемостазата кај пациенти на антитромботична терапија

Ефективното менаџирање на крвавењето започнува со разбирање дека неговата етиологија е мултифакторна и може да произлегува од различни причини. Воопшто, причините за крвавење можат да се класифицираат како локални, системски или комбинација од двете.

Локалните фактори вклучуваат карактеристики на повредениот крвен сад, како што се неговата големина и тип (голем или мал крвен сад; артериски, венски или капиларен извор на крвавење), како и зголемената кршливост на капиларите и периваскуларните ткива, која може да биде последица на стареење, системски заболувања или употреба на одредени медикаменти.

Системските фактори опфаќаат нарушувања на хемостазата предизвикани од лекови, особено антитромботична и антикоагулантна терапија, како и различни вродени или стекнати хематолошки нарушувања кои влијаат врз коагулацијата и функцијата на тромбоцитите [53, 57].

Постигнувањето на хемостаза е директно зависно од причината или комбинацијата на причини кои довеле до крвавење, како и од специфичните фактори поврзани со самиот настан.

Современите клинички докази укажуваат дека ризикот од тромбоемболиски компликации поврзани со прекин на антитромботичната терапија е значително поголем од ризикот од постоперативно крвавење, кое обично може успешно да се контролира со локални хемостатски техники.

Прокоагулантните терапевтски модалитети претставуваат медицински и хируршки интервенции кои имаат цел да го поддржат и подобрат физиолошкиот процес на коагулација кај пациентот, особено во ситуации кога природните механизми на згрутчување на крвта се недоволни за постигнување адекватна хемостаза.

Овие интервенции се класифицираат во две основни категории: локални (хируршки) и системски (медицински) методи.

Локалните терапевтски модалитети опфаќаат процедури и средства кои се применуваат директно на местото на крвавење со цел да се олесни и забрза постигнувањето на хемостаза. Овие мерки вклучуваат различни хируршки техники и локални хемостатски препарати кои делуваат непосредно на раната и придонесуваат за запирање на крвавењето.

Системските интервенции, од друга страна, подразбираат системска примена на фармаколошки агенси, лекови за реверзија на антикоагулантна или антитромботична терапија, како и трансфузија на крв и крвни продукти кога е тоа клинички индицирано [13].

1.6. Современи локални хемостатски и регенеративни агенси во оралната хирургија

Современата орална хирургија располага со широк спектар на методи и средства за контрола на крвавењето и поттикнување на заздравувањето на ткивата. Постигнувањето ефикасна локална хемостаза претставува клучен предуслов за успешен хируршки исход, особено кај пациенти со зголемен ризик од крвавење. Покрај традиционалните хируршки техники, во последните децении значително се развија различни локални хемостатски и регенеративни агенси кои овозможуваат побрзо запирање на крвавењето, стабилизација на коагулумот и подобрување на процесот на заздравување.

Современите пристапи за постигнување локална хемостаза во оралната хирургија можат да се поделат на:

1) Хируршки техники за постигнување локална хемостаза;
2) Примена на локален притисок;
3) Локални хемостатски преврски и биоматеријали;
4) Локални фармаколошки хемостатски агенси;
5) Ткивни адхезиви;
6) Енергетски базирани методи за постигнување хемостаза.

Со цел да се постигне посигурна и поефикасна локална хемостаза, во клиничката практика се воведени различни локални хемостатски агенси и биоматеријали. Во текот на изминатите години, бројни клинички студии ги анализирале нивната ефикасност и безбедност, споредувајќи ги како со конвенционалните хемостатски мерки, така и меѓусебно [58]. И покрај значајниот напредок во развојот на современи хемостатски средства, досегашните научни сознанија сè уште не дозволуваат да се издвојат јасни докази за супериорност на еден агенс во однос на останатите. Поради тоа, изборот на оптимален локален хемостатски материјал и понатаму претставува предмет на интензивни клинички и научни истражувања [59].

1.6.1. Транексамична киселина (ТХА)

Транексамичната киселина (4-аминометилциклохексанкарбоксилна киселина) претставува синтетички аналог на аминокиселината лизин и припаѓа во групата на антифибринолитични лекови. Нејзиниот механизам на дејство се заснова на реверзибилна конкуренција со фибринот за местата на врзување на плазминогенот зависни од лизин, со што се инхибира процесот на фибринолиза [13, 60].

Плазминогенот се синтетизира во црниот дроб и под дејство на ткивниот активатор на плазминогенот (tPA) се претвора во плазмин. Плазминот претставува клучен ензим во процесот на фибринолиза и е одговорен за разградба на фибринскиот коагулум, фибриногенот и одредени коагулациони фактори, вклучувајќи ги факторите V и VIII. Со инхибиција на врзувањето на плазминогенот за фибринот, транексамичната киселина ја намалува продукцијата на плазмин и го спречува предвременото разградување на коагулумот [13, 60].

На овој начин се обезбедува стабилизација на формираниот фибрински коагулум, се одржува интегритетот на раната и се намалува ризикот од постоперативно крвавење. Токму поради ова својство, транексамичната киселина има значајна улога во контролата на крвавењето кај пациенти со зголемен хеморагичен ризик, вклучувајќи ги и пациентите кои примаат антитромбоцитна или антикоагулантна терапија [60, 61, 12].

1.6.2. Фибрин богат со тромбоцити (*Platelet-Rich Fibrin*- PRF)

Фибринот богат со тромбоцити (*Platelet-Rich Fibrin* – PRF) претставува автологен биоматеријал од втора генерација на тромбоцитни концентрати, кој се добива со центрифугирање на периферна венска крв без употреба на антикоагуланси или егзогени

биохемиски адитиви. Овој концепт за првпат е воведен од Choukroun и соработниците во 2001 година, со цел да се создаде природен биоматеријал способен да ја подобри регенерацијата на меките и тврдите ткива и да го забрза процесот на заздравување [62].

За разлика од плазмата богата со тромбоцити (PRP), која бара додавање на антикоагуланси и надворешни активатори на коагулацијата, PRF се добива преку едноставен процес на непосредно центрифугирање на венската крв во стерилни вакутејнерски цевки без антикоагуланс. Во текот на процесот на центрифугирање се формира тридимензионална фибринска матрица која инкорпорира голем број тромбоцити, леукоцити, цитокини и фактори на раст [63].

Според Dohan и соработниците, бавната полимеризација на фибринот овозможува постепено и продолжено ослободување на биолошки активните молекули, за разлика од PRP каде нивното ослободување е побрзо и пократкотрајно. Во составот на PRF се идентификувани бројни фактори на раст, вклучувајќи го тромбоцитниот фактор на раст (PDGF), трансформирачкиот фактор на раст β (TGF-β), васкуларниот ендотелен фактор на раст (VEGF), факторите на раст слични на инсулин (IGF-I) и различни проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини, кои имаат клучна улога во ангиогенезата, клеточната миграција, синтезата на колаген и регенерацијата на ткивата [64, 65].

Покрај тромбоцитите, PRF содржи и значителен број леукоцити кои активно учествуваат во регулацијата на воспалителниот процес и во одбраната од микроорганизмите. Dohan и соработниците наведуваат дека присуството на леукоцити претставува една од најзначајните предности на PRF во споредба со претходните генерации на тромбоцитни концентрати, бидејќи тие придонесуваат за подобра организација на раната и побрза репарација на оштетеното ткиво [66].

Биолошките својства на PRF се должат не само на присуството на факторите на раст, туку и на специфичната структура на фибринската мрежа. Оваа матрица служи како природен тродимензионален скелет (*scaffold*) кој овозможува миграција и пролиферација на фибробласти, ендотелни клетки и остеобласти, со што се создаваат оптимални услови за физиолошко заздравување на постоперативната рана [67].

Во оралната и максилофацијалната хирургија, PRF има широка примена при постекстракционо заздравување, зачувување на алвеоларниот гребен, синус-лифт процедури, пародонтална регенерација и имплантолошки интервенции. Бројни клинички студии покажуваат дека локалната апликација на PRF доведува до намалување на постоперативната болка и едем, подобра стабилизација на коагулумот и побрзо заздравување на меките и коскените ткива [68].

Кај пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија, PRF претставува особено интересен терапевтски пристап. Иако овие лекови ја инхибираат функцијата на тромбоцитите, локално аплицираната фибринска матрица богата со биолошки активни

компоненти може да придонесе за стабилизација на коагулумот и истовремено да го стимулира процесот на регенерација.

1.6.3. Производи базирани на хитозан

Хитозанот претставува дериват на хитинот (*N-acetyl-D-glucosamine*), кој е широко распространет природен биополимер. Иако хитинот ја сочинува најголемата компонента на егзоскелетот на школките, досега не се пријавени алергиски реакции при употребата на хитозан кај пациенти со преосетливост на школки. Хитозанот поседува позитивен електричен полнеж, што му овозможува да ги привлекува негативно наелектризираните еритроцити, при што се формира вискозен коагулум кој ја затвора раната и го поттикнува процесот на хемостаза. Овој механизам на дејство е независен од коагулациските фактори, што го прави особено корисен кај пациенти со нарушувања на коагулацијата или кај оние кои примаат антитромботска терапија.

Хитозанот е целосно биоразградлив материјал и вообичаено се ресорбира во рок од приближно 48 часа по неговата апликација. Покрај своите хемостатски својства, покажано е дека хитозанот го стимулира ослободувањето на тромбоцитниот фактор на раст (*Platelet-Derived Growth Factor* – PDGF) и трансформирачкиот фактор на раст β (*Transforming Growth Factor Beta* – TGF-β), кои имаат значајна улога во процесите на регенерација и заздравување на ткивата [69, 70–73].

ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Континуираниот пораст на бројот на пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија, доведува до сè почесто присуство на оваа категорија пациенти во секојдневната орално-хируршка практика. Кај овие пациенти, прекинот на антитромбоцитната терапија пред орално-хируршка интервенција може да биде поврзан со зголемен ризик од сериозни тромбоемболиски компликации, додека нејзиното продолжување потенцијално го зголемува ризикот од интраоперативно и постоперативно крварење. Оттука, постои потреба од примена на сигурни, ефикасни и биокомпатибилни локални хемостатски средства кои ќе овозможат адекватна контрола на крварењето без прекин на антитромбоцитната терапија.

Цели на истражувањето:

1. Да се спореди времето на крварење кај пациенти кои примаат транексамична киселина, фибрин богат со тромбоцити и хитозан по постапката на екстракција на заб.
2. Да се оцени стабилноста и квалитетот на формираниот тромб и хемостатскиот ефект на транексамичната киселина, фибринот богат со тромбоцити и хитозанот кај пациенти на антитромбоцитна терапија за време на екстракција на заб.
3. Да се процени влијанието на транексамичната киселина, фибринот богат со тромбоцити и хитозанот врз времето на зараснување на раните кај пациенти на антитромбоцитна терапија.
4. Да се утврди влијанието на транексамичната киселина, фибринот богат со тромбоцити и хитозанот врз постоперативните компликации (болка, едем, крварење, хематом) во оралната хирургија.
5. Да се утврди начинот на апликација на транексамична киселина, фибрин богат со тромбоцити и хитозан како хемостатски компоненти во оралната хирургија.

ЗНАЧЕЊЕ НА ИЗБОРОТ И НА ОБРАБОТКАТА НА ТЕМАТА

Значењето на изборот и на обработката на оваа тема произлегува од потребата за унапредување на современиот пристап во третманот на пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија и кај кои е потребна орално-хируршка интервенција. Примената на локални хемостатски средства кои овозможуваат сигурна контрола на крвавењето без прекин на антитромбоцитната терапија е од особено значење за намалување на ризикот од тромбоемболиски и хеморагиски компликации.

Покрај обезбедувањето на ефикасна хемостаза, современиот локален хемостатски агенс треба позитивно да влијае врз постоперативниот тек преку намалување на болката, подобрување и забрзување на заздравувањето на постекстракционата рана и редукција на појавата на локални компликации, без да предизвикува значајни локални или системски несакани ефекти.

Научното значење на ова истражување се согледува во можноста за директна компаративна евалуација на хемостатските и регенеративните својства на хитозанот, фибринот богат со тромбоцити и транексамичната киселина кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија. Добиените резултати ќе придонесат за проширување на постоечките научни сознанија и можат да претставуваат основа за креирање на препораки и клинички протоколи за безбедно и ефикасно менаџирање на оваа специфична категорија пациенти во секојдневната орално-хируршка практика.

ОЧЕКУВАН НАУЧЕН ПРИДОНЕС

Анализата на достапната литература покажува дека во последните години се објавени бројни клинички и експериментални истражувања кои ја потврдуваат ефикасноста на локалните хемостатски агенси во контролата на постекстракциското крвавење кај пациенти кои примаат антитромбоцитна терапија. Транексамичната киселина, хитозанот и фибринот богат со тромбоцити (PRF) поединечно покажуваат значајни хемостатски и клинички придобивки, при што секој од овие материјали поседува специфични механизми на дејство и различни биолошки карактеристики.

Повеќето досегашни истражувања се фокусирани на проценка на ефикасноста на еден локален хемостатски агенс или на негова споредба со конвенционалните методи на локална компресија и контрола на крвавењето. Одреден број автори ги анализирале хемостатските својства на транексамичната киселина, други го испитувале потенцијалот на хитозанот, додека бројни студии биле насочени кон регенеративните и биолошките ефекти на PRF. Сепак, директните компаративни клинички студии кои истовремено ги споредуваат транексамичната киселина, PRF и хитозанот кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија се ограничени и недоволно застапени во современата литература.

Дополнително, постои недостаток на истражувања кои, покрај времето потребно за постигнување на локална хемостаза, истовремено го анализираат влијанието на овие локални хемостатски агенси врз стабилноста на коагулумот, постоперативното крвавење, заздравувањето на постекстракционата рана, постоперативната болка, едемот и задоволството на пациентите. Ваквиот недостаток на директни компаративни податоци ја ограничува можноста за донесување јасни клинички препораки во секојдневната орално-хируршка практика.

Токму затоа, постои јасна научна и клиничка потреба за спроведување на компаративно клиничко истражување кое ќе ја евалуира ефикасноста на транексамичната киселина, хитозанот и PRF кај пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија. Со директна споредба на нивниот хемостатски ефект и влијанието врз постоперативниот тек, ова истражување има цел да придонесе кон пополнување на постоечкиот јаз во литературата и да обезбеди нови научно засновани сознанија за оптимален и безбеден третман на оваа специфична категорија пациенти. Истовремено, резултатите од оваа докторска дисертација претставуваат дополнителен придонес кон потврдување на современиот концепт дека денталните екстракции можат безбедно да се изведуваат без рутински прекин на антитромбоцитната терапија, доколку се применат соодветни локални хемостатски мерки.

НАЦРТ НА СОДРЖИНАТА НА ТРУДОТ

- АПСТРАКТ;
- ВОВЕД;
- ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ, ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ
- ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ;
- ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА;
- ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ;
- ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ;
- ЗАКЛУЧОК;
- СПИСОК НА КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.

2. ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ, ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

Кога пациенти кои континуирано примаат антитромбоцитна терапија се јавуваат за хируршка стоматолошка интервенција, потребно е да се донесе одлука дали терапијата ќе продолжи, со потенцијално зголемен ризик од крвавење, или ќе биде привремено прекината, со потенцијално зголемен ризик од тромбоемболиски настани.

Затоа, изборот на соодветен терапевтски пристап бара внимателна проценка на односот помеѓу ризикот од крвавење и ризикот од тромбоемболиски компликации кај секој пациент поединечно**.**

Според податоците објавени во медицинската и стоматолошката литература, кај повеќе од 3522 стоматолошки пациенти кои биле подложени на над 6265 хируршки стоматолошки интервенции без прекин на антитромбоцитната терапија, само 86 пациенти (инциденца од 2,4 % за минорно крвавење) имале потреба од дополнителни локални мерки за постигнување хемостаза. Уште поважно, само двајца пациенти, опишани во одделни извештаи, развиле крвавење кое барало повеќе од локални хемостатски мерки, што претставува исклучително ниска инциденца на сериозни хеморагиски компликации од само 0,06 %. Овие податоци укажуваат дека ризикот од сериозно крвавење при стоматолошки хируршки интервенции кај пациенти кои продолжуваат со антитромбоцитната терапија е многу низок и во најголем број случаи може успешно да се контролира со локални хемостатски техники.

Подеталната анализа на овие два случаи, од кои едниот е објавен пред повеќе од 30 години, а другиот пред повеќе од 50 години, покажува дека тие не претставуваат доволен доказ во прилог на прекинување на антитромбоцитната терапија пред стоматолошки хируршки интервенции. Кај 702 пациенти кај кои антитромбоцитната терапија била прекината поради изведување стоматолошки интервенции, при што биле евидентирани најмалку 752 прекини на терапијата, биле регистрирани најмалку 19 тромбоемболиски компликации, што претставува инциденца од 2,5 % во однос на вкупниот број прекини на терапијата.

Забележаните тромбоемболиски компликации вклучувале миокарден инфаркт, тромбоза на стент, акутен коронарен синдром и цереброваскуларен мозочен удар.

Бидејќи прегледот на литературата што се однесува на прекинот на антитромбоцитната терапија пред стоматолошки интервенции вклучува поединечни прикази на случаи, како и студии кои не биле проспективни, рандомизирани и контролирани, речиси е сигурно дека реалната инциденца на тромбоемболиски компликации поврзани со прекинот на антитромбоцитната терапија е значително пониска од 2,5 %.

Сепак, достапните докази јасно укажуваат дека постои зголемен ризик од тромбоемболиски настани при прекин на антитромбоцитната терапија, без оглед на причината за нејзиното прекинување.

Како резултат на тоа, антитромбоцитната терапија не треба рутински да се прекинува пред стоматолошки хируршки интервенции [74].

Одлуката за евентуален прекин на терапијата треба да биде донесена исклучиво по внимателна проценка на индивидуалниот ризик кај пациентот и во консултација со лекарот кој ја индицирал антитромбоцитната терапија.

Историјата на антитромбоцитните лекови може да се проследи уште од античките времиња. Хипократ препорачувал џвакање на листови од врба, кои содржат салицилна киселина, за ублажување на болката при породување. Сепак, дури кон крајот на XIX век, хемичарот Феликс Хофман од компанијата „Бајер“ успеал да изолира чиста ацетилсалицилна киселина (ASA), која ја нарекол „*aspirin*“.

Оттогаш, аспиринот се користи од милиони луѓе низ светот поради неговите антипиретични, антиинфламаторни, аналгетски и антитромботични својства, поради што го добил епитетот „чудотворен лек“ („*wonder drug*“).

Кога аспиринот се користи поради неговото антитромботично дејство, вообичаената дневна доза на овој антитромбоцитен лек изнесува од 75 до 325 mg и се администрира еднаш дневно [75].

Покрај аспиринот, достапни се и понови антитромбоцитни лекови, меѓу кои спаѓаат дипиридамол (*Persantine®, Aggrenox*®), клопидогрел (*Plavix*®), тикагрелор (*Brilinta*®), прасугрел (*Effient®)*, цилостазол (*Pletal*®) и тиклопидин (*Ticlid*®)

Повеќето контролирани студии кај пациенти подложени на стоматолошки хируршки интервенции не покажале значајна разлика во зачестеноста на крвавечки компликации помеѓу пациентите кои продолжиле со антитромбоцитната терапија и оние кои не примале антитромбоцитни лекови или кај кои терапијата била привремено прекината.

Во 2008 година, Krishnan и соработниците [76] спровеле студија во која биле вклучени 82 пациенти подложени на стоматолошки екстракции, распределени во три групи. Првата група се состоела од 25 пациенти кај кои антитромбоцитната терапија била прекината од 1 до 10 дена пред интервенцијата (просечно 4,7 дена). Втората група опфатила 32 пациенти кај кои антитромбоцитната терапија била продолжена без прекин, додека третата група вклучувала 25 здрави испитаници кои не примале антитромбоцитна терапија. Во ниту една од трите групи не биле забележани крвавечки компликации кои барале повеќе од локални хемостатски мерки за нивно контролирање. Врз основа на добиените резултати, авторите заклучиле дека: „Рутинските стоматолошки екстракции можат безбедно да се изведуваат кај пациенти кои примаат долготрајна антитромбоцитна

терапија, без потреба од нејзин прекин или модификација. Кај овие пациенти не постои зголемен ризик од продолжено или прекумерно постоперативно крвавење“.

Varghese и соработниците (2015 година) [77] спровеле студија во која биле вклучени 190 пациенти подложени на стоматолошки екстракции кои примале антитромбоцитна терапија. Пациентите биле рандомизирано распределени во две групи. Првата група, составена од 95 пациенти, продолжила со антитромбоцитната терапија за време на интервенцијата, додека втората група од 95 пациенти ја прекинала терапијата 5 дена пред процедурата. Кај ниту еден пациент од двете групи не биле регистрирани крвавечки компликации кои барале повеќе од локални хемостатски мерки за контрола на крвавењето.

Авторите заклучиле дека антитромбоцитната терапија не треба да се прекинува кај пациенти кои се подложуваат на едноставни стоматолошки екстракции.

Во 2016 година, Eapen и соработниците [78] спровеле студија во која биле вклучени 80 пациенти подложени на стоматолошки екстракции кои примале нискодозна терапија со аспирин. Пациентите биле поделени во две групи: група кај која терапијата со аспирин била продолжена и група кај која аспиринот бил прекинат 5 дена пред интервенцијата. Иако времето на крвавење било подолго кај пациентите кои продолжиле со терапијата со аспирин, во ниту една од двете групи не биле забележани крвавечки компликации кои барале повеќе од локални хемостатски мерки за нивно контролирање. Врз основа на добиените резултати, авторите заклучиле дека: „Стоматолошките екстракции кај пациенти кои примаат нискодозна терапија со аспирин можат безбедно да се изведуваат без прекин на антитромбоцитната терапија“.

Во ретроспективна студија објавена во 2015 година [79], Omar и соработниците ги анализирале пациентите кои примале антитромбоцитна терапија и биле подложени на тотални екстракции на забите. Во студијата биле вклучени 68 пациенти, распределени во четири групи: 25 пациенти кои примале аспирин, 12 пациенти кои примале клопидогрел, 9 пациенти кои примале комбинација од аспирин и клопидогрел и 22 пациенти кај кои антитромбоцитната терапија била прекината најмалку 5 дена пред интервенцијата. Кај ниту еден пациент не биле забележани крвавечки компликации кои барале повеќе од локални хемостатски мерки за постигнување хемостаза. Врз основа на добиените резултати, авторите заклучиле дека: „Терапијата со клопидогрел за време на тотални екстракции на забите не е поврзана со значајни крвавечки компликации и може да продолжи кај пациенти со висок ризик за појава на кардијални настани“.

Иако двојната антитромбоцитна терапија (*Dual Antiplatelet Therapy* – DAPT) теоретски може да го зголеми ризикот од постоперативно крвавење, контролирани студии континуирано и доследно покажуваат дека стоматолошките хируршки интервенции кај овие пациенти можат безбедно да се изведуваат.

Lillis и соработниците [80] во 2011 година спровеле студија во која биле вклучени 111 пациенти подложени на стоматолошки екстракции кои примале антитромбоцитна терапија (аспирин и/или клопидогрел), од кои 33 пациенти биле на двојна антитромбоцитна терапија со аспирин и клопидогрел. Контролната група се состоела од 532 пациенти кои не примале антитромбоцитна терапија.

Кај ниту еден пациент, ниту во испитуваните групи ниту во контролната група, не било потребно користење на мерки за хемостаза кои ги надминуваат локалните хемостатски процедури. Инциденцата на минорни постоперативни крвавечки компликации била повисока кај пациентите на еднократна антитромбоцитна терапија во споредба со контролната група. Иако зачестеноста на минорно постоперативно крвавење била уште поголема кај пациентите на двојна антитромбоцитна терапија во споредба со пациентите на еднократна терапија и контролната група, овие крвавења биле успешно контролирани со локални хемостатски мерки. Врз основа на добиените резултати, авторите заклучиле дека: „Стоматолошките екстракции можат безбедно да се изведуваат кај пациенти кои примаат еднократна или двојна антитромбоцитна терапија, доколку се применат соодветни локални хемостатски мерки, со што се избегнува тромботичниот ризик поврзан со привремениот прекин на антитромбоцитната терапија.“

Во 2016 година, Lu и соработниците [81] спровеле студија во која биле вклучени 183 пациенти на антитромбоцитна терапија, меѓу кои 42 пациенти примале двојна антитромбоцитна терапија со аспирин и клопидогрел. Во рамките на студијата биле анализирани 244 хируршки стоматолошки интервенции, а контролната група се состоела од 1088 пациенти кои не примале ниту антитромбоцитна ниту антикоагулантна терапија. Кај ниту еден пациент од испитуваните или контролната група не биле потребни мерки за хемостаза кои ги надминуваат локалните хемостатски процедури. Во испитуваната група била забележана поголема зачестеност на минорни крвавења во споредба со контролната група, а инциденцата била нешто повисока кај пациентите на двојна антитромбоцитна терапија во споредба со оние на еднократна терапија. Сепак, разликите во зачестеноста на крвавечките компликации не биле статистички значајни. Врз основа на добиените резултати, авторите заклучиле дека: „Овие наоди укажуваат дека нема потреба од прекин на антитромбоцитните лекови пред стоматолошка екстракција.“

Во студија спроведена од Bajkin и соработниците [82], биле анализирани 213 пациенти подложени на стоматолошки екстракции, распределени во три групи од по 71 пациент: пациенти на терапија со аспирин, пациенти на антикоагулантна терапија со антагонисти на витамин К и пациенти на комбинирана терапија со аспирин и антикоагуланси.

Кај ниту еден пациент од трите групи не биле потребни мерки за хемостаза кои ги надминуваат локалните хемостатски процедури. Исто така, не била утврдена статистички значајна разлика во зачестеноста на минорни постоперативни крвавења помеѓу испитуваните групи. Врз основа на добиените резултати, авторите заклучиле

дека: „Екстракциите на заби можат безбедно да се изведуваат додека пациентите продолжуваат да примаат комбинирана терапија со антикоагуланси и аспирин“.

Во систематски преглед и мета-анализа објавени во 2015 година, во кои биле анализирани пациенти на долготрајна терапија со аспирин подложени на стоматолошки екстракции, биле вклучени три рандомизирани контролирани студии и седум контролирани студии кои ги исполнувале критериумите за вклучување, со вкупно 1752 пациенти (529 на терапија со аспирин и 1223 пациенти кои не примале аспирин) [83].

Резултатите покажале дека, иако „времето на крвавење е продолжено и хеморагијата може да биде поизразена кај пациенти кои долгорочно користат аспирин“, терапијата со аспирин треба да продолжи и при стоматолошки екстракции, со примена на соодветни локални хемостатски мерки. Cardona-Tortajada и соработниците спровеле студија кај 155 пациенти кои примале антитромбоцитна терапија и утврдиле дека не се регистрирани големи постекстракциски хеморагии. Само еден пациент имал умерено крвавење кое барало итен третман, додека кај останатите пациенти крвавењето било успешно контролирано со локални хемостатски мерки. Авторите не утврдиле разлики во појавата на последователно крвавење во зависност од видот на антитромбоцитниот лек, а единствениот статистички значаен фактор поврзан со крвавењето бил бројот на екстрахираните заби [93].

Morimoto и неговите соработници откриле дека појавите на постекстракциско крвавење кај пациенти кои примале само антитромбоцитна терапија биле значително пониски отколку кај пациенти кои примале комбинирана терапија со антитромбоцитни лекови и варфарин, како и кај пациенти кои примале само варфарин [109].

Во систематски преглед кој ги анализирал стоматолошките екстракции кај пациенти на двојна антитромбоцитна терапија, Nathwani и Martin заклучиле дека: „Пациентите на двојна антитромбоцитна терапија – иако имаат зголемен ризик од постоперативни крвавечки компликации – можат безбедно да се третираат со примена на локални хемостатски мерки, без потреба од прекин на антитромбоцитната терапија“.

Во наративен преглед објавен во 2014 година [84], авторот утврдил дека од повеќе од 1282 пациенти кои биле подложени на над 2343 стоматолошки хируршки интервенции, само 35 пациенти (2,7 % од пациентите и 2,6 % од вкупниот број интервенции) развиле крвавечки компликации кои барале дополнителни локални хемостатски мерки.

Понатаму, само двајца пациенти (0,16 % од пациентите и 0,15 % од вкупниот број интервенции) имале крвавечки компликации кои барале третман што ги надминувал дополнителните локални хемостатски мерки.

Тогаш, во литературата се идентификувани дополнителни студии кои дополнително ја потврдуваат безбедноста на стоматолошките хируршки интервенции кај пациенти кои продолжуваат со антитромбоцитната терапија.

Според податоците објавени во медицинската и стоматолошката литература [76–80, 85-89, 90–125], повеќе од 3522 пациенти биле подложени на над 6265 стоматолошки хируршки интервенции без прекин на антитромбоцитната терапија. Од нив, само 86 пациенти имале потреба од дополнителни локални хемостатски мерки за контрола на крвавењето, што претставува инциденца на минорно крвавење од 2,4 %.

Дополнително, само двајца пациенти, опишани во одделни извештаи, развиле крвавечки компликации кои барале третман што ги надминувал локалните хемостатски мерки, што претставува исклучително ниска инциденца на сериозни хеморагиски компликации од само 0,06 %.

Подеталната анализа на овие два случаи, од кои едниот е стар повеќе од 30 години, а другиот повеќе од 50 години, покажува дека тие не обезбедуваат доволно докази за оправданост на прекинот на антитромбоцитната терапија пред стоматолошки хируршки интервенции.

Напротив, достапните докази укажуваат дека ризикот од сериозни крвавечки компликации е исклучително низок и значително помал од потенцијалниот ризик од тромбоемболиски настани поврзани со прекин на антитромбоцитната терапија. Поради тоа, рутинскиот прекин на антитромбоцитната терапија пред стоматолошка хирургија не е препорачлив.

Во наративен преглед објавен во 2014 година [126], биле евидентирани најмалку 17 случаи на тромбоемболиски компликации (5 %) кај 324 пациенти кај кои антитромбоцитната терапија била прекината најмалку 374 пати поради стоматолошки интервенции.

Во ажурираната верзија на овој преглед биле идентификувани дополнителни студии и прикази на случаи. Според овие податоци, кај 702 пациенти кои биле подложени на најмалку 752 прекини на антитромбоцитната терапија поради стоматолошки процедури, биле регистрирани најмалку 19 тромбоемболиски компликации, што претставува инциденца од 2,5 % во однос на бројот на прекини на терапијата. Забележаните тромбоемболиски компликации вклучувале миокарден инфаркт, тромбоза на стент, акутен коронарен синдром и цереброваскуларен мозочен удар. Бидејќи анализата на литературата за прекин на антитромбоцитната терапија пред стоматолошки интервенции вклучува поединечни прикази на случаи, како и студии кои не биле проспективни, рандомизирани и контролирани, речиси е сигурно дека реалната инциденца на тромбоемболиски компликации е значително пониска од 2,5 %.

Во студија од типот случај-контрола, која опфатила 39.513 пациенти на нискодозна терапија со аспирин следени во просек 3,2 години, García Rodríguez и соработниците [127] утврдиле дека пациентите кои неодамна ја прекинале терапијата со аспирин имале значително поголема веројатност да доживеат нефатален миокарден инфаркт во споредба со пациентите кои продолжиле со терапијата.

За секои 1000 пациенти кои ја прекинале терапијата со аспирин во текот на една година, биле регистрирани четири дополнителни случаи на нефатален миокарден инфаркт во споредба со пациентите кои континуирано ја примале терапијата.

Авторите заклучиле дека: „Прекинот на нискодозната терапија со аспирин го зголемува ризикот од нефатален миокарден инфаркт или смрт од коронарна срцева болест за речиси 50 % кај пациенти во примарната здравствена заштита со претходна историја на исхемични настани“.

Во студија од типот случај-контрола спроведена од Maulaz и соработниците [128], биле анализирани 309 пациенти со неодамнешен исхемичен мозочен удар кои примале терапија со аспирин и биле споредени со 309 контролни пациенти на терапија со аспирин кај кои не бил регистриран мозочен удар во претходните шест месеци. Резултатите покажале дека 4,2 % од пациентите во испитуваната група ја прекинале терапијата со аспирин во период од четири недели пред настанувањето на мозочниот удар, во споредба со само 1,3 % од пациентите во контролната група. Од вкупно 13 пациенти кои ја прекинале терапијата со аспирин во рок од четири недели пред мозочниот удар, кај седум пациенти прекинот бил направен по препорака на лекар поради планирана хируршка интервенција. Врз основа на овие наоди, авторите заклучиле дека прекинот на терапијата со аспирин пред хируршки процедури „не секогаш претставува најдобро решение.“

Сепак, достапните докази јасно укажуваат дека прекинот на антитромбоцитната терапија е поврзан со зголемен ризик од тромбоемболиски настани, без оглед на причината за нејзиното прекинување.

Добро контролирани студии објавени во медицинската литература повеќепати покажале зголемен ризик од тромбоемболиски настани кај пациенти кај кои антитромбоцитната терапија била прекината поради различни медицински процедури или како резултат на несоодветно придржување кон терапијата од страна на пациентот.

Студијата на Mantz [130] и соработниците покажала поповолен исход во плацебо групата во споредба со резултатите од студијата на Oscarsson и соработниците, што можеби се должи на фактот дека прекинот на аспиринската терапија траел вкупно седум дена, додека во студијата на Oscarsson прекинот траел вкупно десет дена.

Иако само студијата на Oscarsson [129] и соработниците покажала намалување на тромботичните компликации кај пациентите кои продолжиле со аспиринска терапија, ниту една од двете студии не покажала придобивка од прекинот на аспиринот во однос на намалување на ризикот од крвавечки компликации.

При разгледување на стоматолошки интервенции кај пациенти кои континуирано примаат антитромбоцитна терапија, важно е да се нагласи дека во литературата досега не е пријавен ниту еден фатален случај на постоперативно крвавење по стоматолошка интервенција кај пациенти кај кои антитромбоцитната терапија била продолжена.

Од друга страна, опишани се бројни случаи на тромбоемболиски компликации кај пациенти кај кои антитромбоцитната терапија била прекината поради стоматолошка хируршка интервенција, вклучувајќи најмалку еден случај со фатален исход поради емболиски настан.

Во студија објавена во 2011 година, Broderick и соработниците [131] утврдиле дека 114 од вкупно 2197 случаи на исхемичен мозочен удар (5,2 %) се случиле по прекин на антитромботичната терапија, која вклучувала или варфарин или антитромбоцитни лекови. Од овие случаи, 53 мозочни удари биле поврзани со прекин на антитромбоцитната терапија, било по препорака на лекар или како резултат на несоодветно придржување кон терапијата од страна на пациентот. Врз основа на добиените резултати, авторите заклучиле дека: „Прекинот на антикоагулантната и антитромбоцитната терапија е поврзан со значителен број акутни први и рекурентни исхемични мозочни удари“.

Guo и соработниците (2023) [132] во обемен преглед на литературата ги анализирале современите хемостатски материјали и нивната примена во медицината и хирургијата. Авторите истакнуваат дека неконтролираното крвавење претставува сериозен клинички проблем и една од водечките причини за морбидитет и морталитет кај хируршките и трауматските пациенти. Поради тоа, развојот на безбедни, ефикасни и биокомпатибилни хемостатски материјали претставува значаен приоритет во современата медицина. Според авторите, современите хемостатски материјали можат да се поделат на природни полимери, синтетски полимери, неоргански материјали и материјали кои содржат метални компоненти. Посебно внимание е насочено кон природните биополимери како хитозанот, поради нивната биокомпатибилност, биоразградливост и способност истовремено да обезбедат хемостаза и да го поттикнат процесот на заздравување на раната. Авторите наведуваат дека идеалниот хемостатски материјал не треба само брзо да го запре крвавењето, туку и да поседува антимикробни својства, да биде нетоксичен, да не предизвикува воспалителни реакции и да придонесува за регенерација на оштетените ткива. Во тој контекст, биоматеријали како хитозанот и автологните концентрати богати со тромбоцити покажуваат значителен потенцијал поради нивната способност да влијаат врз повеќе фази од процесот на заздравување. Во заклучокот авторите потенцираат дека идниот развој на хемостатските материјали е насочен кон создавање мултифункционални биоматеријали кои покрај контролата на крвавењето ќе овозможат подобро заздравување на раната, намалување на инфекциите и подобрување на постоперативните клинички резултати.

Franchini и Mannucci (2020) истакнуваат дека транексемичната киселина (ТХА), и покрај тоа што е позната повеќе од пет децении, и понатаму претставува еден од најзначајните антифибринолитички агенси во современата медицина. Бројни клинички студии ја потврдуваат нејзината ефикасност и безбедност во превенцијата и контролата на крвавењето кај различни клинички состојби поврзани со зголемен ризик од хеморагија [133].

Ripollés-de-Ramón и соработниците (2014) ја основале својата хипотеза врз студии за локалната апликација на транексамична киселина по максилофацијални интервенции, како ефективна терапевтска алтернатива за превенција и контрола на крвавењето. Со тоа авторот изјавил дека ефикасноста на апликацијата на раствор од транексамична киселина по екстракција на заб кај пациенти, кои се на антикоагулантна терапија, се оценува во однос на времето на заздравување и степенот на заздравување [134]. Kammerer и неговите соработници (2015) анализирале клинички протокол за намалување на ризикот од крваве- ње за време на хируршки или инвазивни процедури кај пациенти кои примаат ОАТ, што сè уште е контроверзно. Биле предложени различни препораки, вклучувајќи намалување, комплетен прекин или замена на ОАТ со хепарин пред хируршката процедура, но постоеле силни докази дека пациентите кои примаат ОАТ и се подложени на орални операции не треба да ја прекинат терапијата поради ризикот од тромбоемболиски компликации [134].

Wei и Liu (2015) објавиле серија систематски прегледи и мета-анализи кои покажале силни докази дека ТХА е ефикасен во намалувањето на крвната загуба и потребата за трансфузија при артропластика на колено, операции на колкови и спинални операции без зголемување на тромбоемболиските компликации, како што се: миокарден инфаркт, длабо- ка венска тромбоза и пулмунарна емболија [135]. Научникот Lu и неговите соработници (2016) го истражувале појавувањето на крвавење по екстракција на заб без прекин на анти- тромбоцитната терапија. Постоперативното крвавење било проценето кај вкупно 1271 пациент кои биле поделени во две групи: истражувачка група, која вклучувала 183 пациен- ти на антитромбоцитна терапија кои имале 548 екстракции на заб на 274 интервенции и контролна група која вклучувала 1088 пациенти кои не примале никаква антитромбоцитна или антикоагулантна терапија и имале 2487 екстракции на заб на 1472 интервенции. Сепак, разликите не биле значајни. Постоперативното крвавење било успешно управувано со аплицирање на пакување со Гелфоам натопен со прашок од транексамична киселина кај 12 пациенти и сутурирање кај три пациенти од контролната група, кои имале екстракција на импактирани заби со подигнување на флап. Конечно, авторите заклучиле дека нема потреба да се прекинуваат антитромбоцитните лекови пред екстракција на заб [81].

Pippi и соработниците (2017) ја испитувале ефикасноста на *HemCon® Dental Dressing* (HDD; Zimmer Holdings, HemCon Medical Technologies, Beaverton, OR, USA), хемостатски материјал базиран на хитозан, кој претходно бил користен од вооружените сили за контрола на крвавење кај трауматски повреди. Студијата била спроведена кај 20 пациенти на антитромбоцитна терапија, при што кај секој пациент биле извршени по две екстракции на контралатерални страни. Во тест-групата во постекстракционата алвеола бил аплициран *HemCon®*, додека на контролната страна бил поставен колагенски сунѓер.

Пациентите биле следени во текот на еден час, а времето до постигнување хемостаза било евидентирано на секои 30 секунди. Просечното време на крвавење било 455,40 ± 418,33 секунди во групата третирана со *HemCon®* и 282,15 ± 235,89 секунди во контролната група со колагенски сунѓер, при што разликата била статистички значајна

(p = 0,0278). Врз основа на овие резултати, авторите заклучиле дека *HemCon® Dental Dressing* не покажал подобра хемостатска ефикасност во споредба со колагенскиот сунѓер кај пациенти кои примаат антитромбоцитна терапија [136].

Kuyak и соработниците (2023) спровеле проспективна, рандомизирана, двојно слепа split-mouth клиничка студија со цел да ја проценат ефикасноста на тромбоцитно богатиот фибрин (PRF) како локален хемостатски агенс по екстракција на еден заб кај пациенти кои примале директни инхибитори на фактор Xa (*apixaban*- апиксабан, *rivaroxaban*- ривароксабан и *edoxaban*- едоксабан). Во студијата биле вклучени 21 пациент (42 екстракциони алвеоли), при што во едната алвеола бил аплициран PRF, а во контралатералната хемостатски желатински сунѓер како контролен материјал. Резултатите покажале дека кај 67 % од случаите лесното постоперативно крвавење било успешно контролирано со едноставна компресија со газа во период од 30 до 90 минути, без појава на одложено крвавење. Не била утврдена статистички значајна разлика помеѓу PRF и желатинскиот сунѓер во однос на појавата на крвавење (p > 0,15). Авторите заклучиле дека и PRF и желатинскиот сунѓер претставуваат сигурни и ефикасни локални хемостатски методи кај пациенти кои примаат директни инхибитори на фактор Xa, без потреба од прекин на антикоагулантната терапија [137].

Ockerman и соработниците (2021) спровеле рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана, мултицентрична клиничка студија (EXTRACT-NOAC) со цел да ја проценат ефикасноста на 10 % раствор на транексамична киселина (TXA) за локална апликација кај пациенти кои примале директни орални антикоагуланси (NOAC) и биле подложени на дентални екстракции. Во студијата биле вклучени 218 пациенти, кои по случаен избор биле распределени да користат 10 % TXA или плацебо раствор за испирање на усната шуплина пред интервенцијата и трипати дневно во тек на три дена по екстракцијата.

Примарниот исход бил појавата на постекстракциско крвавење во период од седум дена. Резултатите покажале дека немало статистички значајна разлика во бројот на пациенти кај кои се јавило постоперативно крвавење помеѓу TXA и плацебо групата (26,4 % наспроти 28,6 %; p = 0,72). Сепак, кај пациентите третирани со транексамична киселина бил забележан помал вкупен број на крвавења, значително помал број на одложени крвавења и помал број на непланирани повторни јавувања кај стоматолог или хирург.

Авторите заклучиле дека локалната примена на 10 % транексамична киселина не го намалува вкупниот број на пациенти со постекстракциско крвавење, но може да придонесе за намалување на бројот на крвавења, особено на одложените хеморагични настани, и да ја намали потребата од дополнителни медицински интервенции кај пациенти кои примаат NOAC терапија [138].

Guardieiro, Santos-Paul, Furtado и соработниците (2023) спровеле рандомизирана, едностранo слепа клиничка студија (*within-person, single-blind randomized study*) со цел

да ја споредат ефикасноста на два различни локални хемостатски методи по дентални екстракции кај пациенти кои примале двојна антитромбоцитна терапија (*Dual Antiplatelet Therapy* – DAPT). Во студијата биле вклучени 34 пациенти кои примале комбинација од ацетилсалицилна киселина и клопидогрел и кај кои биле извршени билатерални дентални екстракции. Кај секој пациент биле применети два различни локални хемостатски методи, при што едната екстракциона алвеола била третирана со оксидирана регенерирана целулоза (*Surgicel*®), додека во другата била поставена газа натопена со 10 % транексамична киселина (ТХА). Пациентите биле следени во однос на времето потребно за постигнување на хемостаза, појавата на непосредно и одложено постоперативно крвавење и евентуалните постоперативни компликации.

Резултатите покажале дека и двата локални хемостатски методи обезбедуваат ефикасна контрола на крвавењето кај пациенти кои примаат двојна антитромбоцитна терапија. Не била утврдена статистички значајна разлика во однос на појавата на постоперативно крвавење помеѓу двете групи, а сите случаи на крвавење биле успешно контролирани со локални мерки [139].

Malmquist и соработниците (2008) ја проценувале ефикасноста на *HemCon® Dental Dressing* (HDD) како локален хемостатски агенс по стоматолошки хируршки интервенции кај пациенти кои примале антитромбоцитна терапија. Во студијата биле вклучени пациенти кои користеле орални антитромбоцитни лекови и имале потреба од најмалку две дентални екстракции. Биле анализирани вкупно 74 постекстракциони алвеоли третирани со *HemCon®* и 52 контролни локации. Резултатите покажале дека кај сите 74 локации третирани со *HemCon®*, вклучувајќи и девет пациенти кои примале орална антитромботична терапија, хемостазата била постигната за помалку од една минута. Наспроти тоа, на контролните локации просечното време потребно за постигнување хемостаза изнесувало 9,53 минути, што укажува на значително подобар хемостатски ефект на *HemCon® Dental Dressing* [71].

Sharma и соработниците (2019) ја испитувале ефикасноста на хитозанот како локален хемостатски агенс кај пациенти кои примале антитромбоцитна терапија. Во студијата биле вклучени 40 пациенти на антитромбоцитна терапија поради различни кардиоваскуларни заболувања, при што биле извршени вкупно 80 дентални екстракции. Во истражувачката група, во постекстракционите алвеоли бил аплициран хитозан, додека во контролната група била применета компресивна газа. Резултатите покажале дека просечното време потребно за постигнување хемостаза било значително пократко кај алвеолите третирани со хитозан во споредба со контролната група, при што разликата била статистички значајна [139]. Kale и соработниците (2012) ја оценувале ефикасноста на *HemCon® Dental Dressing*, хемостатски материјал базиран на хитозан, кај пациенти кои примале антитромбоцитна терапија. Во студијата биле вклучени 40 пациенти со различни кардиоваскуларни заболувања, при што биле извршени вкупно 80 дентални екстракции. Во истражувачката група во постекстракционите алвеоли бил аплициран *HemCon®*, додека во контролната група била применета компресивна газа. Резултатите покажале дека просечното време потребно за постигнување хемостаза било 53 секунди

во групата третирана со *HemCon*®, наспроти 918 секунди во контролната група, при што разликата била статистички значајна ($P < 0,001$) [140].

Radhakrishna и соработниците (2022) ја оценувале ефикасноста на хитозанот како локален хемостатски агенс кај пациенти кои примале единечна или двојна антитромботична терапија. Студијата била дизајнирана како рандомизирана *split-mouth* студија, при што покрај времето потребно за постигнување хемостаза било оценувано и постекстракционото заздравување на раната. Во истражувањето биле вклучени 54 пациенти, кај кои биле извршени вкупно 108 дентални екстракции. Во тест-групата во постекстракционата алвеола бил аплициран хитозански превој, додека во контролната група била применета компресивна газа. Резултатите покажале дека примената на хитозан довела до значително побрзо постигнување хемостаза во споредба со конвенционалната компресија (просечно 96 секунди наспроти 796 секунди; $p < 0,001$). Дополнително, времето до постигнување хемостаза било слично кај пациентите кои примале единечна и двојна антитромботична терапија (90 ± 6 секунди и 109 ± 8 секунди, соодветно), што укажува на ефикасноста на хитозанот независно од видот на антитромботичната терапија [141].

Shen и соработниците (2006) покажале дека изложеноста на хитозанот го стимулира ослободувањето на фактори на раст од тромбоцитите, што може да придонесе за подобро и побрзо постоперативно заздравување на раната [142].

Дополнително, Cunha-Reis и соработниците (2016) покажале дека *HemCon® Dental Dressing* (HDD), употребен како локален хемостатски материјал, поседува способност за клеточна адхезија и обезбедува подобро постоперативно заздравување во споредба со контролните постекстракциони алвеоли [143].

Azargoon и соработниците покажале дека *HemCon® Dental Dressing* (HDD), хемостатски материјал базиран на хитозан, е подеднакво ефикасен како железниот сулфат во постигнувањето на локална хемостаза и поттикнувањето на заздравувањето на раните во експериментален животински модел. Авторите не утврдиле значајни разлики помеѓу двата материјали во однос на контролата на крвавењето и коскеното заздравување, што укажува дека HDD претставува безбедна и ефикасна алтернатива на конвенционалните локални хемостатски агенси [72].

Agrawal и соработниците (2025) спровеле проспективна рандомизирана клиничка студија со цел да ја проценат ефикасноста на хитозанската преврска како локален хемостатски агенс по дентални екстракции кај пациенти кои примале антитромбоцитна терапија. Во истражувањето биле вклучени 100 пациенти, кои биле распределени во две групи: експериментална група третирана со хитозанска преврска и контролна група кај која била применета конвенционална компресија со стерилна газа.

Резултатите покажале дека времето потребно за постигнување на хемостаза било значително пократко кај пациентите третирани со хитозан, при што просечното време до

хемостаза изнесувало 0,67 минути, во споредба со 4,50 минути во контролната група ($p < 0,001$). Покрај супериорниот хемостатски ефект, пациентите во хитозанската група покажале значително помала постоперативна болка и подобри резултати во однос на раното заздравување на екстракционата рана. На седмиот постоперативен ден бил регистриран повисок индекс на заздравување во споредба со контролната група.

Авторите заклучиле дека хитозанската преврска претставува сигурен и ефикасен локален хемостатски агенс кај пациенти на антитромбоцитна терапија. Покрај брзото постигнување на хемостаза, хитозанот придонесува за намалување на постоперативната болка и подобрување на процесот на рано заздравување на раната, што ја потврдува неговата мултифункционална улога во современата орална хирургија [144].

Sarkar и соработниците (2019) ја споредиле ефикасноста на тромбоцитно богатиот фибрин (PRF) и хитозанскиот хидрогел (*Axiostat*®) како локални хемостатски агенси кај 60 пациенти кои примале антитромбоцитна терапија. Во двете групи било следено времето потребно за постигнување на локална хемостаза по дентална екстракција. Резултатите покажале дека кај местата каде што бил применет PRF, крвавењето престанало во просек за 2,64 минути, додека кај пациентите третирани со хитозанскиот хидрогел *Axiostat*® хемостазата била постигната за 1,18 минути, при што разликата била статистички значајна ($p < 0,001$). Авторите заклучиле дека хитозанскиот хидрогел обезбедува побрзо постигнување на локална хемостаза во споредба со PRF кај пациенти на антитромбоцитна терапија [145].

De Jesus и соработниците (2023) спровеле *split-mouth* клиничка студија со цел да го проценат влијанието на хитозанот врз процесот на заздравување на оралната мукоза по дентални екстракции. Резултатите покажале дека локалната примена на хитозан значително го подобрува раното заздравување на раната преку стимулирање на ангиогенезата, миграцијата на воспалителните клетки и формирањето на гранулационо ткиво.

Авторите забележале дека хитозанот создава поповолна микросредина за ткивна регенерација, што резултира со подобра организација на меките ткива и побрзо затворање на постекстракционата рана во споредба со контролните места. Дополнително е истакнато дека хитозанот поседува антиинфламаторни и антимикробни својства кои можат да придонесат за намалување на постоперативните компликации и подобрување на клиничките исходи [146].

Guardieiro и соработниците (2023) спровеле рандомизирана, едностранo слепа *split-mouth* клиничка студија со цел да ја проценат ефикасноста на хитозан-базираниот хемостатик *HemCon® Dental Dressing* кај пациенти кои примале двојна антитромбоцитна терапија. Во истражувањето биле вклучени 60 пациенти на кои им биле извршени најмалку две дентални екстракции, при што кај секој пациент едното екстракционо место било третирано со *HemCon® Dental Dressing*, а контралатералното место со оксидирана регенерирана целулозна газа.

Главен параметар на проценка било времето потребно за постигнување на локална хемостаза. Резултатите покажале дека екстракционите места третирани со хитозан постигнале значително побрза хемостаза во споредба со оние третирани со оксидирана регенерирана целулоза (медијана 2 наспроти 5 минути; p = 0,001). Дополнително, при контролниот преглед по седум дена биле забележани подобри параметри на постоперативно заздравување кај групата третирана со хитозан, при што поголем број екстракциони алвеоли покажале супериорно заздравување во споредба со контролната група. Авторите заклучиле дека *HemCon® Dental Dressing* обезбедува побрза локална хемостаза и може да придонесе за подобро постоперативно заздравување кај пациенти кои примаат двојна антитромбоцитна терапија [147].

Pogorielov и соработниците (2015) ја испитувале интеракцијата на хитозан-обложена газа со човечка крв во лабораториски услови, како и нејзината ефикасност во постигнување на хемостаза во експериментални *in vivo* модели. Авторите покажале дека хитозанот селективно влијае врз крвните клетки и ја поттикнува адхезијата и активацијата на тромбоцитите, што придонесува за побрзо формирање и стабилизација на коагулумот. Дополнително, хитозанските материјали покажале супериорни хемостатски својства во споредба со конвенционалните газни преврски, што укажува на нивниот значаен потенцијал како локални хемостатски агенси [148].

Rajendra и соработниците (2021) спровеле компаративна клиничка студија со цел да го проценат хемостатскиот ефект на PRF и хитозан-базираната преврска *Axiostat* по дентални екстракции кај кардиолошки пациенти кои примале антитромбоцитна терапија. Во студијата биле вклучени 300 пациенти поделени во две групи, при што кај едната група во екстракционата алвеола бил поставен PRF, а кај другата хитозанска преврска *Axiostat*.

Резултатите покажале дека времето потребно за постигнување на хемостаза било значително пократко кај пациентите третирани со *Axiostat* во споредба со PRF. Просечното време до хемостаза изнесувало 1,25 ± 0,06 минути кај хитозанската група и 1,89 ± 0,54 минути кај PRF групата. Дополнително, авторите забележале помала инциденца на постоперативно крвавење кај пациентите третирани со хитозан.

Сепак, кога биле анализирани параметрите поврзани со заздравувањето на раната, PRF покажал подобри резултати во однос на мекоткивната регенерација и постоперативниот комфор на пациентите. Авторите заклучиле дека *Axiostat* обезбедува побрза и поефикасна локална хемостаза, додека PRF покажува поголем потенцијал за подобрување на заздравувањето на екстракционата рана [149].

Sinha и соработниците (2019) ја испитувале ефикасноста на хитозанската преврска *Axiostat*® како локален хемостатски агенс кај 50 кардиолошки пациенти кои примале антитромбоцитна терапија и биле подложени на дентални екстракции. По екстракцијата, во постекстракционата алвеола бил аплициран *Axiostat*®, а како главен параметар било следено времето потребно за постигнување на локална хемостаза. Резултатите покажале

дека просечното време за постигнување на хемостаза изнесувало 1,5 минути. Авторите заклучиле дека хитозанската преврска претставува ефикасно локално хемостатско средство кое овозможува безбедно продолжување на антитромбоцитната терапија, а истовремено придонесува за подобро постекстракционо заздравување на раната [150].

Özgül и соработниците (2015) спровеле рандомизирана мултицентрична *split-mouth* клиничка студија со цел да го проценат влијанието на тромбоцитно богатиот фибрин (PRF) врз постоперативната болка и едем по хируршко вадење на импактирани трети молари. Резултатите покажале дека примената на PRF доведува до статистички значајно намалување на постоперативниот едем во споредба со контролната група ($p < 0,05$). Меѓутоа, не била утврдена статистички значајна разлика во однос на интензитетот на постоперативната болка помеѓу испитуваните групи. Авторите заклучиле дека PRF претставува корисен автологен биоматеријал кој може да придонесе за намалување на постоперативните воспалителни компликации и подобрување на процесот на заздравување по орално-хируршки интервенции [151].

Katz и соработниците (2022) спровеле систематски преглед со цел да ја проценат ефикасноста на фибрин богат со тромбоцити (PRF) како локален хемостатски агенс по дентални екстракции кај пациенти кои примаат антитромбоцитна или антикоагулантна терапија. Во анализата биле вклучени 11 клинички студии, од кои четири ги испитувале ефектите на PRF кај пациенти на антитромбоцитна терапија, а седум кај пациенти на антикоагулантна терапија. Авторите заклучиле дека PRF обезбедува сигурна локална хемостаза и може успешно да се користи кај пациенти со зголемен ризик од крвавење. Иако времето потребно за постигнување на хемостаза било подолго во споредба со хитозанските преврски, PRF покажал значајни предности во однос на побрзото заздравување на раната и намалувањето на постоперативната болка. Поради неговата целосно автологна природа и способноста за постепено ослободување на фактори на раст, авторите го сметаат PRF за безбедна и ефикасна алтернатива за локална хемостаза кај пациенти кои примаат антитромбоцитна или антикоагулантна терапија [152].

Chmielewski, Pilloni и Adamska (2025) спровеле систематски преглед на литературата со цел да го проценат влијанието на *Advanced Platelet-Rich Fibrin Plus* (A-PRF+) врз заздравувањето на оралните рани и контролата на постоперативната болка. Во прегледот биле анализирани рандомизирани клинички студии кои ја испитувале примената на A-PRF+ во различни орално-хируршки процедури. Авторите утврдиле дека примената на A-PRF+ доведува до подобрување на квалитетот на животот на пациентите преку намалување на постоперативната болка, отокот и потребата од аналгетици. Дополнително, A-PRF+ покажал позитивно влијание врз заздравувањето на меките ткива, при што било забележано побрзо намалување на површината на раната, подобрена епителизација и намален воспалителен одговор. Најизразените ефекти биле регистрирани при контролите по 7 и 14 дена. Авторите исто така наведуваат дека A-PRF+ придонесува за подобра контрола на постоперативното крвавење и може успешно да се користи кај пациенти кои примаат антитромбоцитна терапија. Заклучено е дека A-PRF+

претставува безбедна и ефикасна биолошка метода за подобрување на заздравувањето на оралните рани и намалување на постоперативните компликации [153].

Mahardawi, Jiaranuchart, Arunjaroensuk, Tompkins, Somboonsavatdee и Pimkhaokham (2023) спровеле мрежна мета-анализа (*network meta-analysis*) со цел да ја проценат ефикасноста на различни локални хемостатски агенси по дентални екстракции кај пациенти кои примаат орална антитромботска терапија. Во анализата биле вклучени 23 клинички студии со вкупно 1.862 пациенти третирани со различни локални хемостатски средства, меѓу кои транексамична киселина (TXA), хитозански преврски, фибрин богат со тромбоцити (PRF), колагенски сунѓери, оксидирана целулоза и други локални хемостатици.

Резултатите покажале дека транексамичната киселина била единствениот агенс кој статистички значајно го намалил ризикот од постоперативно крвавење (OR = 0,27; p = 0,007). Хитозанските преврски покажале најкратко време потребно за постигнување на хемостаза, додека PRF покажал дополнителни придобивки во однос на заздравувањето на раната и намалувањето на постоперативните симптоми [154].

Gheorghiță, Moldovan, Robu, Bița, Grosu, Antoniac, Corneschi, Antoniac, Bodog и Băcilă (2023) објавиле прегледен труд со цел да ги анализираат најновите достигнувања во примената на хитозан-базираните биоматеријали како локални хемостатски агенси. Авторите ги разгледале физичко-хемиските својства на хитозанот, неговите биолошки карактеристики и механизмите преку кои придонесува за постигнување на хемостаза и заздравување на раните.

Според авторите, хитозанот претставува природен биополимер добиен со деацетилација на хитинот, кој покажува одлична биокомпатибилност, биоразградливост и ниска токсичност. Неговата хемостатска активност се должи на позитивниот електричен полнеж на молекулата, кој овозможува електростатска интеракција со негативно наелектризираните еритроцити и тромбоцити. Како резултат на тоа, се овозможува брза агрегација на крвните клетки и формирање на стабилен коагулум независно од класичните коагулациони патишта.

Авторите дополнително наведуваат дека хитозанот поседува антимикробни својства, способност за стимулирање на клеточната пролиферација и позитивно влијание врз процесот на заздравување на раните. Благодарение на овие својства, хитозанските материјали сè повеќе се користат во хирургијата, трауматологијата и стоматологијата како ефикасни локални хемостатски агенси [155].

Franco et al. (2020) спровеле преглед на литературата со цел да ги анализираат хемостатските својства на хитозанот и неговата примена во оралната хирургија, особено кај пациенти кои примаат антикоагулантна или антитромбоцитна терапија. Авторите ги анализирале достапните клинички студии кои ја проценувале ефикасноста на хитозанот како локален хемостатски агенс по дентални екстракции и други орално-хируршки

интервенции. Спровеле преглед на литературата со цел да ги анализираат хемостатските својства на хитозанот и неговата примена во оралната хирургија, особено кај пациенти кои примаат антикоагулантна или антитромбоцитна терапија. Авторите ги анализирале достапните клинички студии кои ја проценувале ефикасноста на хитозанот како локален хемостатски агенс по дентални екстракции и други орално-хируршки интервенции.

Според авторите, сите анализирани студии ги потврдиле хемостатските и регенеративните својства на хитозанот. Поголемиот дел од истражувањата биле дизајнирани како рандомизирани клинички испитувања или *split-mouth* студии, при што контролните групи најчесто биле третирани со конвенционални методи како компресија со стерилна газа и сутури. Само една студија го споредувала хитозанот со друг локален хемостатски агенс и покажала слична ефикасност во контролата на крвавењето, додека во останатите студии хитозанот покажал статистички значајно подобри резултати во однос на примарната и секундарната хемостаза.

Врз основа на анализираните податоци, авторите заклучиле дека хитозанот е безбеден и ефикасен локален хемостатски агенс кој може успешно да се користи кај пациенти на антикоагулантна и антитромбоцитна терапија без потреба од прекин на медикаментозниот третман [156].

Во 2025 година, Hajibagheri и соработниците објавиле систематски преглед и мета-анализа со цел да ја проценат ефикасноста на тромбоцитно богатиот фибрин (PRF) во заздравувањето на постекстракционите рани и намалувањето на постоперативните компликации. Во анализата биле вклучени 41 студија, додека 21 рандомизирано *split-mouth* клиничко испитување со вкупно 701 пациент било вклучено во квантитативната мета-анализа.

Резултатите покажале дека примената на PRF значително го подобрува заздравувањето на меките ткива, ја намалува постоперативната болка и ја редуцира појавата на алвеоларен остеитис по дентални екстракции. Од друга страна, не била утврдена статистички значајна предност на PRF во однос на заздравувањето на коскеното ткиво. Авторите заклучиле дека PRF претставува безбедна и ефикасна автологна биолошка метода која може да придонесе за подобрување на постоперативното закрепнување и намалување на компликациите по орално-хируршки интервенции [157].

Larik и соработниците (2020) ја споредиле ефикасноста на тромбоцитно богатиот фибрин (PRF) и транексамичната киселина (TXA) како локални хемостатски агенси кај 84 пациенти подложени на дентални екстракции. Пациентите биле поделени во две групи, при што по екстракцијата во постекстракционите алвеоли бил применет PRF или транексамична киселина. Резултатите покажале клиничка успешност од 97,6 % (41/42 пациенти) во групата третирана со PRF, додека во групата третирана со транексамична киселина успешноста изнесувала 92,86 % (39/42 пациенти). Сепак, разликата помеѓу двете групи не била статистички значајна ($p = 0,306$). Авторите заклучиле дека и двата

локални хемостатски пристапи се безбедни и ефикасни во контролата на постекстракционото крвавење [158].

Minervini и соработниците (2024) спровеле систематски преглед и мета-анализа со цел да ја проценат ефикасноста на хитозанот како локален хемостатски агенс во стоматологијата кај пациенти кои примаат антитромбоцитна или антикоагулантна терапија. Истражувањето било спроведено согласно PRISMA препораките, а литературата била пребарувана во базите на податоци PubMed, Scopus и Web of Science. Во квантитативната анализа биле вклучени клинички студии кои го споредувале хитозанот со конвенционални локални мерки за постигнување на хемостаза, како што се компресија со стерилна газа или други локални хемостатски материјали.

Резултатите од мета-анализата покажале дека примената на хитозански преврски доведува до статистички значајно намалување на времето потребно за постигнување на локална хемостаза во споредба со конвенционалните методи (средна разлика −5,61; 95 % CI: −5,70 до −5,52). Дополнително, анализираните студии укажале дека хитозанот придонесува за подобра контрола на постекстракциското крвавење, намалување на постоперативната болка и подобро заздравување на раната, без потреба од прекин на антитромботската терапија.

Авторите заклучиле дека хитозанот претставува безбеден, ефикасен и лесно применлив локален хемостатски агенс во оралната хирургија, особено кај пациенти со зголемен ризик од крвавење поради континуирана антитромбоцитна или антикоагулантна терапија [159].

Wang и соработниците (2024) спровеле систематски преглед и мета-анализа со цел да го проценат влијанието на леукоцитно и тромбоцитно богатиот фибрин (L-PRF) врз заздравувањето по дентални екстракции. Во анализата биле вклучени шест клинички студии со вкупно 239 пациенти кај кои по екстракцијата бил применет L-PRF во постекстракционата алвеола. Авторите ги анализирале ефектите на L-PRF врз постоперативната болка, едемот, појавата на алвеоларен остеитис, заздравувањето на меките ткива и коскената регенерација.

Резултатите од мета-анализата покажале дека примената на L-PRF значително ја намалува постоперативната болка и ризикот од појава на алвеоларен остеитис, а истовремено придонесува за подобро и побрзо заздравување на меките ткива. Дополнително, биле забележани позитивни ефекти врз коскената регенерација и зачувувањето на алвеоларниот гребен, иако кај некои параметри постоела умерена хетерогеност помеѓу вклучените студии.

Авторите заклучиле дека L-PRF претставува безбедна, автологна и ефикасна биолошка метода која може значително да го подобри процесот на постекстракционо заздравување и да ги намали постоперативните компликации. Поради неговата способност за постепено ослободување на фактори на раст и стимулирање на ткивната

регенерација, L-PRF се смета за ветувачка дополнителна терапија во современата орална хирургија [160].

Cetira Filho и соработниците (2021) спровеле систематски преглед и мета-анализа со цел да проценат дали тромбоцитно богатиот фибрин (PRF) може да ги намали хеморагичните компликации по дентални екстракции кај пациенти кои примаат орална антикоагулантна терапија. Истражувањето било спроведено согласно PRISMA препораките и било регистрирано во PROSPERO, при што биле пребарувани повеќе меѓународни бази на податоци. Од вкупно 216 идентификувани публикации, три контролирани клинички студии со вкупно 130 пациенти ги исполниле критериумите за вклучување во систематскиот преглед и мета-анализата.

Резултатите покажале дека локалната примена на PRF не доведува до статистички значајно намалување на ризикот од постекстракциско крвавење кај пациенти на орална антикоагулантна терапија (p = 0,330). Исто така, не била утврдена статистички значајна разлика во однос на постоперативната болка (p = 0,470) и појавата на алвеоларен остеитис (p = 0,430). Сепак, авторите истакнуваат дека достапните докази се ограничени, бидејќи анализата се базира на мал број клинички студии со умерен до низок квалитет на докази.

Авторите заклучиле дека моментално нема доволно докази за да се потврди дека PRF значително ги превенира хеморагичните компликации по дентални екстракции кај пациенти кои примаат орална антикоагулантна терапија. Сепак, PRF претставува безбедна и биолошки прифатлива автологна метода со потенцијални придобивки во постоперативното заздравување, поради што се потребни дополнителни висококвалитетни рандомизирани клинички испитувања [161].

Nisi и соработниците (2022) спровеле систематски преглед на литературата со цел да ги анализираат различните локални хемостатски мерки кои се користат за контрола на постекстракциското крвавење кај пациенти кои примаат орална антикоагулантна терапија. Истражувањето било спроведено согласно со PRISMA препораките и било регистрирано во PROSPERO, при што биле пребарувани повеќе меѓународни бази на податоци. Од вкупно 116 идентификувани публикации, во конечната анализа биле вклучени 22 клинички студии, од кои 20 опфатиле пациенти третирани со варфарин, а две студии пациенти кои примале директни орални антикоагуланси (DOAC).

Авторите ги анализирале различните локални хемостатски методи, вклучувајќи транексамична киселина (TXA), тромбоцитно богат фибрин (PRF), интраалвеоларни хемостатски материјали, колагенски и фибрински сунѓери, оксидирана регенерирана целулоза и други локални агенси. Резултатите покажале дека сите овие методи можат успешно да придонесат за контрола на постоперативното крвавење, но достапните докази не овозможуваат да се утврди јасна супериорност на еден локален хемостатски агенс во однос на останатите.

Во однос на транексамичната киселина, анализираните студии покажале дека локалната апликација може да го намали времето на крвавење, додека примената на PRF покажала позитивни ефекти во однос на ограничување на раните хеморагични компликации и подобрување на процесот на заздравување. Сепак, авторите истакнале дека повеќето достапни студии се со умерен или висок ризик од пристрасност, а доказите кај пациенти кои примаат DOAC терапија сè уште се ограничени [162].

Miron и соработниците (2017) спровеле систематски преглед на литературата со цел да ги анализираат биолошките механизми и клиничките ефекти на тромбоцитно богатиот фибрин (PRF) во регенерацијата и заздравувањето на меките ткива. Во анализата биле вклучени *in vitro*, *in vivo* и клинички студии кои ја испитувале примената на PRF во медицината и стоматологијата. Од вкупно 164 идентификувани публикации, 48 студии ги исполниле критериумите за вклучување, при што биле анализирани 7 *in vitro*, 11 *in vivo* и 31 клиничка студија.

Авторите истакнале дека PRF претставува автологен биоматеријал составен од тродимензионална фибринска матрица богата со тромбоцити, леукоцити, цитокини и фактори на раст, како што се *Platelet-derived growth factor* (PDGF), *Transforming growth factor-β* (TGF-β), *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) и *Insulin-like growth factor* (IGF). Благодарение на оваа структура, PRF овозможува постепено и продолжено ослободување на биолошки активни молекули кои ја стимулираат клеточната миграција, ангиогенезата, пролиферацијата на фибробластите и формирањето на ново гранулационо ткиво.

Резултатите од анализата покажале дека 85,7 % од *in vitro* студиите, 100 % од *in vivo* студиите и 87 % од клиничките студии ја поддржуваат примената на PRF за подобрување на заздравувањето и регенерацијата на меките ткива. Авторите заклучиле дека PRF претставува безбедна и ефикасна автологна биолошка метода која може да го подобри процесот на постоперативно заздравување и да придонесе за намалување на воспалителните компликации во оралната хирургија и стоматологијата [162].

Fan и соработниците (2023) објавиле прегледен труд со цел да ги анализираат современите достигнувања во развојот и примената на хитозан-базираните хемостатски хидрогелови. Авторите ги разгледале биолошките и физичко-хемиските својства на хитозанот, неговиот механизам на дејство и факторите кои влијаат врз неговата хемостатска ефикасност, како што се степенот на деацетилација, релативната молекуларна маса и различните хемиски модификации.

Според авторите, хитозанот покажува изразена хемостатска активност благодарение на неговиот позитивен електричен полнеж, кој овозможува електростатска интеракција со негативно наелектризираните еритроцити и тромбоцити. Ова доведува до нивна брза адхезија и агрегација, што резултира со формирање на стабилен хемостатски чеп независно од класичната коагулациона каскада. Дополнително, хитозанот може да ја

активира функцијата на тромбоцитите и да создаде физичка бариера која придонесува за побрза контрола на крвавењето.

Авторите исто така нагласуваат дека современите хитозан-базирани хидрогелови поседуваат повеќе корисни својства, вклучувајќи висока биокомпатибилност, биоразградливост, инјектабилност, антимикробна активност и способност за стимулирање на ткивната регенерација. Благодарение на овие карактеристики, хитозанските хидрогелови не само што овозможуваат брзо постигнување на локална хемостаза, туку придонесуваат и за подобро заздравување на раната и намалување на постоперативните компликации. Авторите заклучиле дека хитозанот претставува еден од најперспективните современи биоматеријали за развој на нови локални хемостатски средства во хирургијата и стоматологијата[163].

Engelen и соработниците (2018) спровеле систематски преглед и мета-анализа (Cochrane Review) со цел да ја проценат ефикасноста на антифибринолитичната терапија во превенцијата на орално крвавење кај пациенти со нарушувања на коагулацијата кои биле подложени на мали орално-хируршки интервенции или дентални екстракции. Во анализата биле вклучени рандомизирани и квазирандомизирани клинички испитувања кои ја споредувале локалната примена на транексамична киселина (ТХА) со плацебо или со стандардни локални хемостатски мерки.

Резултатите покажале дека локалната апликација на транексамична киселина, најчесто во форма на орален раствор за испирање, значително го намалува ризикот од постоперативно крвавење по дентални екстракции во споредба со плацебо. Мета-анализата укажала дека употребата на ТХА доведува до приближно 25 % намалување на ризикот од орално крвавење. Сепак, кога транексамичната киселина била споредувана со други локални хемостатски мерки, како што се компресивна газа или хируршки сутури, не била утврдена статистички значајна предност на ниту еден од методите.

Авторите заклучиле дека локалната примена на транексамична киселина претставува безбеден и ефикасен пристап за намалување на постекстракциското крвавење, особено кога се споредува со плацебо, и дека може успешно да се користи како дополнителна локална хемостатска мерка кај пациенти со зголемен ризик од крвавење [61].

3. ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ

Во оваа докторска дисертација ќе се потврдат или ќе се отфрлат следниве хипотези:

HO- Нема значајна разлика во хемостатската ефикасност, времето на крвавење и регенеративниот ефект на хируршките рани при употребата на транексамична киселина (TXA), фибрин богат со тромбоцити и хитосан поединечно.

H1- Транексамична киселина, фибрин богат со тромбоцити и хитосанот значително се разликуваат во нивната хемостатска ефикасност и постоперативните резултати на заздравување кај пациенти на антитромбоцитна терапија кои подлежат на вадење заби, при што еден или повеќе агенси се поефикасни од другите.

H2- Комбинацијата на транексамична киселина (TXA) и фибрин богат со тромбоцити (PRF) ќе има синергистички ефект, што ќе доведе до подобрена хемостаза и побрзо заздравување во споредба со хитосан и секој агенс поединечно.

H3- Пациентите третирани со фибрин богат со тромбоцити (PRF) ќе пријават значително пониски нивоа на болка и оток во постоперативниот период, во споредба со оние третирани со транексамична киселина (TXA) и хитосан.

H4- Пациентите кои добиле хитосан ќе пријават повисоко ниво на задоволство со целокупниот процес на заздравување и постоперативната нега во споредба со оние третирани со транексамична киселина (TXA) и фибрин богат со тромбоцити (PRF).

4. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

Материјали што беа употребени во истражувањето се:

- стерилни шприцеви и игли за апликација на локална анестезија;
- 2 % лидокаин со адреналин во концентрација 1:100.000;
- прави и периостални елеватори;
- стоматолошки клешти за екстракција на заби;
- стерилни гази и компреси за постигнување на локална хемостаза;
- 5 % раствор на транексамична киселина (TXA);
- хитозанска хемостатска облога (*HemCon® dressing*);
- фибрин богат со тромбоцити (*Platelet-Rich Fibrin* – PRF);
- стерилни вакутајнерски епрувети за подготовка на PRF;
- систем за венепункција и колекција на периферна венска крв;
- лабораториска центрифуга Biobase за подготовка на PRF;
- PRF-box и PRF инструментариум за обработка и формирање на PRF мембрани и PRF чепови;
- анатомска пинцета, стерилна ножичка и специјално дизајнирана PRF шпатула;
- компјутер и софтвер за статистичка анализа на податоците (IBM SPSS Statistics v24).

Истражувањето беше спроведено во согласност со етичките принципи на Декларацијата од Хелсинки за медицински истражувања кои вклучуваат испитаници, како и со важечките национални и институционални регулативи за биомедицински истражувања.

Пред започнување на истражувањето беше добиено одобрение од Етичката комисија на Стоматолошкиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Сите пациенти беа детално информирани за целта на истражувањето, предвидените процедури, потенцијалните придобивки и можните ризици од учеството во студијата.

Пред вклучувањето во истражувањето, од сите испитаници беше добиена доброволна писмена информирана согласност. На пациентите им беше овозможено во секој момент, без никакви последици по нивниот понатамошен третман, да го прекинат учеството во студијата.

Во текот на истражувањето беа почитувани принципите на доверливост и заштита на личните податоци. Сите добиени податоци беа обработени и анализирани анонимно, исклучиво за научни цели, без можност за идентификација на испитаниците.

Истражувањето не подразбираше прекин или промена на редовната антитромбоцитна терапија на пациентите, а сите дијагностички и терапевтски процедури беа изведени согласно со современите клинички препораки и стандарди за добра клиничка практика.

Истражувањето беше креирано како компаративно клиничко испитување со вклучени 150 учесници на возраст од 18 до 80 години, кои беа на хронична антитромбоцитна терапија и кај кои постоеше индикација за вадење на заб, со застапеност на двата пола. Пациентите беа поделени во 3 еднакви групи по случаен избор*: група А, група Б и група Ц.*

- ***Во групата А*** - по вадењето на забот, алвеолата беше исполнета со стерилна газа натопена со раствор од 5 % транексамична киселина (ТХА) во времетраење од 30 минути.
- ***Во групата Б*** - по вадењето на забот, во алвеолата беше поставена газа на база на хитосан.
- ***Во групата Ц*** - по вадењето на забот, во алвеолата беше поставен фибрин богат со тромбоцити (PRF).

- Пациентите вклучени во студијата беа од два пола (машки и женски), на возраст од 18 до 80 години;
- Користење на антитромбоцитни лекови 4 дена или повеќе, континуирано пред операцијата;
- Заби со индикација за екстракција.

Критериуми за исклучување од истражувањето беа:

- пациенти со хепатална дисфункција;
- хематолошки болести;
- тромбоцитопенија;
- пациенти со примена имуно, радио или хемотерапија;
- терапија со бисфосфонати и антиресорптивна терапија;
- трудници или доилки;
- неконтролиран дијабетес;
- пациенти со преосетливост или алергиски реакции на локален анестетик, ТХА, хитосан;
- алергија на морски производи;
- лица со инвалидитет;
- заб со малигна промена;
- контакт на екстракционата алвеола со каналот на мандибуларниот нерв.

Методи

Демографски податоци, вклучувајќи име, возраст, медицинска историја и стоматолошка историја

Беше извршено клиничко екстраорално и интраорално испитување со цел да се процени тежината на екстракцијата на забот и присуството на инфекција. Кај сите пациенти беа спроведени преоперативни лабораториски испитувања, кои вклучуваа комплетна крвна слика, време на крвавење (ВТ) и агрегометриски анализи. Дополнително, кај сите пациенти беше направена ретроалвеоларна рендгенографија за проценка на состојбата на забот и околните анатомски структури пред екстракцијата.

Сите пациенти беа поделени по случаен избор во три еднакви групи: група А, група Б и група Ц. Во сите три групи, индикација за екстракција на забот беше поставена откако беа исцрпени сите достапни конзервативни методи за негово зачувување.

Пред изведување на екстракцијата, кај сите пациенти беше извршена проценка на општата здравствена состојба, при што беа измерени вредностите на артериският крвен притисок. Дополнително, беа спроведени лабораториски испитувања кои вклучуваа комплетна крвна слика и агрегометриска анализа за проценка на функцијата на тромбоцитите. Во студијата беа вклучени само пациенти со стабилни вредности на крвниот притисок и без значајни отстапувања во лабораториските параметри кои би можеле да влијаат врз процесот на хемостаза и заздравување.

Во групата А **–** истражувачот односно авторот на докторската дисертација, аплицираше локална анестезија со 2 % лидокаин со адреналин во концентрација 1:100.000. По постигнување на соодветна анестезија, забот беше атрауматски екстрахиран со користење на прави и периостални елеватори, како и соодветни стоматолошки клешти за екстракција на заби.



Слика 2- Ампула со 5 % раствор на транексамична киселина (ТХА) користена како локален хемостатски агенс во студијата



Слика 3- Апликација на стерилна газа натопена со 5% раствор на транексамична киселина во екстракционата алвеола по екстракција на заб

По извршената екстракција, алвеолата беше внимателно прегледана и во неа беше поставена стерилна газа натопена со 5 % раствор на транексамична киселина (ТХА), која остана на местото на екстракцијата во времетраење од 30 минути.

Во групата Б – истражувачот односно авторот на оваа докторска дисертација, аплицираше локална анестезија со 2 % лидокаин со адреналин во концентрација 1:100.000. По постигнување на соодветна анестезија, забот беше атрауматски екстрахиран со користење на прави и периостални елеватори, како и соодветни стоматолошки клешти за екстракција на заби. По извршената екстракција, во алвеолата беше поставена хитозанска облога која целосно ја покриваше крвавата површина на екстракционата алвеола.



Слика 4- *HemCon® Dental Dressing* – локален хитозански хемостатски материјал користен во истражувањето



Слика 5- Клиничка апликација на *HemCon® Dental Dressing* во постекстракционата алвеола по екстракција на заб

Во групата Ц – истражувачот односно авторот на оваа докторска дисертација, аплицираше локална анестезија со 2 % лидокаин со адреналин во концентрација 1:100.000. По постигнување на соодветна анестезија, забот беше атрауматски екстрахиран со користење на прави и периостални елеватори, како и соодветни стоматолошки клешти за екстракција на заби. По извршената екстракција, свежо подготвениот фибрин богат со тромбоцити (PRF) беше аплициран во постекстракционата алвеола,

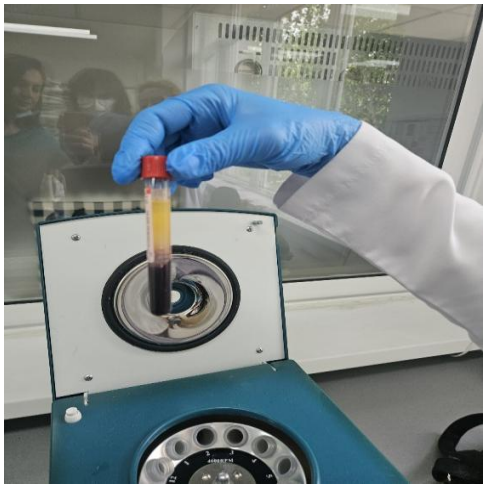
За припрема на PRF, ќе беше земена периферна венска крв 10 мл со пункција на главната или медијалната кубитална вена на пациентот. Се користеше систем на вакутајнери и специфични стерилни вакуумски цевки. За центрифугирање се користеше Biobase центрифуга во микробиолошката и биохемиска лабораторија на Стоматолошкиот факултет. Епруветите се центиругираат на 1300 rpm за 8 минути, согласно со упатствата на производителот. Откако заврши процесот на центрифугирање, епруветите се оставаа отворени, покриени со стерилна газа, да се стабилизираат во тек на 5 минути. За манипулација со PRF коагулумот се користи специјално дизајниран PRF сет со инструменти и PRF-*box*, во кој има решетка за добивање на мембрани и тефлонски модли за добивање на чепови.



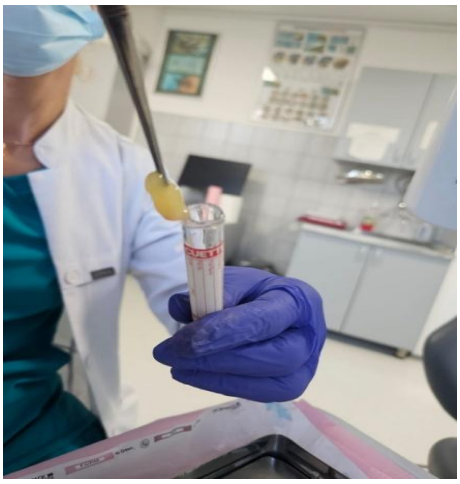
Слика 6- Постапка на земање периферна венска крв за подготовка на PRF



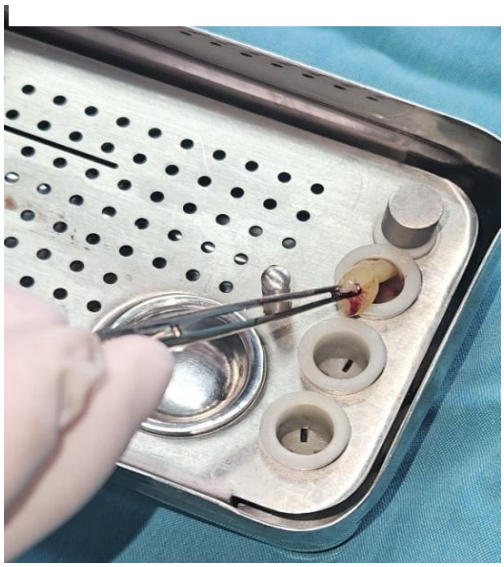
Слика 7- Центрифугирање на крвниот примерок за изработка на PRF



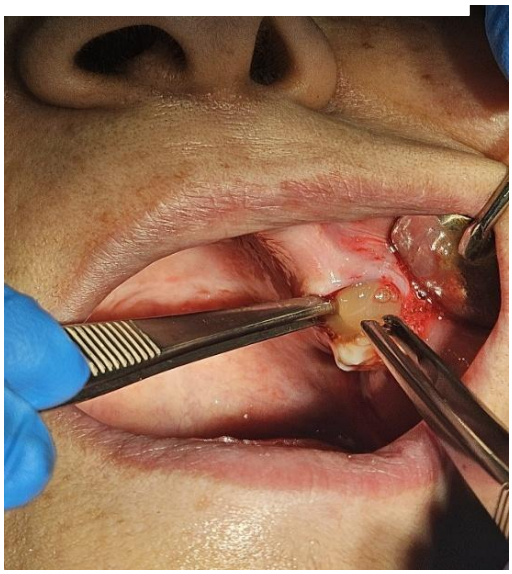
Слика 8- Формирање на PRF коагулум по центрифугирање на венската крв



Слика 9- Екстракција на PRF коагулумот од епруветата



Слика 10- Подготовка на PRF коагулума за локална апликација



Слика 11- Поставување на PRF коагулум во постекстракционата алвеола

По стабилизацијата на коагулумот во епруветите се пристапува кон собирање на супранатантот сиромашен со тромбоцити (PPP), во стерилен шприц од 5 ml и со анатомска пинцета се колектира PRF коагулумот заедно со еритроцитниот седимент. Со стерилна ножичка и специјално дизајнираната шпатула, нежно се отстранува еритроцитниот седимент до границата со фибринскиот коагулум, водејќи сметка да се сочува комплетно коагулумот, на сметка на еритроцитниот седимент, така што се остава минорен дел од седиментот врз долниот, дистален дел на фибринскиот коагулум. Последователно се пристапува кон формирање на PRF чепот во PRF-*box* тефлонските модли (PRF *cloth*) и се аплицира во постекстракционата алвеола.

Времето на хемостаза, од поставувањето на хемостатскиот агенс, до целосно запирање на крвавењето од алвеолата, беше запишано за секој пациент постоперативно, користејќи време изразено во минути. Времето потребно за постигнување хемостаза беше мерено со часовник.

Беа преземени сите дополнителни интервенции кои се потребни за контрола на крвавењето. Крвавењето беше оценувано веднаш по операцијата, по 30 минути, 60 минути или 90 минути, и на контролните прегледи на 24 часа и 7 ден по вадењето на забот од страна на истражувачот. Резултатите на денот на вадењето на забот беа толкувани на следниов начин:

- без крвавење;
- крвавење што престанало по 30 минути тампонирање со газа;
- крвавење што престанало по 60 минути тампонирање со газа;
- крвавење што престанало по 90 минути тампонирање со газа.

Пациентите добија инструкции да користат притисок со газа за тампонирање во случај на домашно крвавење. Во случаи на непрекинато крвавење, на пациентите им беше кажано да се вратат на контрола.

Пациентите добија постоперативни инструкции кои вклучуваат:

- избегнување на користење на какви било раствори за испирање на усната шуплина во рок од 24 часа;
- избегнување на пушење и нарушување на алвеолата со јазикот, рацете или кој било друг предмет;
- избегнување на топли течности и тврда храна во првите три дена, особено од стра- ната на која е направена екстракцијата;
- *paracetamol*-парацетамол 500 мг е аналгетик по избор во случај на болка. Пациентите беа советувани да избегнуваат нестероидни антиинфламаторни лекови. Сите пациенти беа запознаени да останат во контакт и да пријават какви било компликации со крвавење по вадењето на забот.

Крвавењата беа класификувани во три категории:

- лесно крвавење/исекување кое престанало со примена на локален притисок;
- средно крвавење кое бара интервенција покрај локалниот притисок;
- тешко крваење кое бара итна интервенција.

I. Резултати на заздравување:

Резултатите на заздравување беа оценети на 7-миот ден по вадењето на забот, и тоа според следнава понатамошна класификација:

- **степен 0**: пациенти со длабока или тешка инфекција;
- **степен 1**: пациенти со инфекција на сува алвеола;
- **степен 2**: пациенти со задоцнување на гранулацијата;
- **степен 3**: пациенти со задоцнето заздравување без инфекција;
- **степен 4**: пациенти со нормално заздравување.

II. Постоперативна болка:

Болката беше оценета, користејќи категоријална вербална скала за оценување на болка (VRS) (29) на првиот, третиот и седмиот ден по вадењето на забот.

- без болка = 0;
- лесна болка = 1;
- средна болка = 2;
- тешка болка = 3;
- екстремна болка = 4.

5. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

Изработена е компаративна клиничка студија во која се вклучени 150 пациенти кои ги исполнуваат критериумите на вклучување во студијата: пациентите се на возраст од 18 до 80 години, кои се на хронична антитромбоцитна терапија (сите примаат аспирин) и се поделени во 3 еднакви групи, по рандом избор, преку лотарија*:* **група А**- алвеолата е исполнета со стерилна газа натопена со раствор од 5 % транексамична киселина (ТХА), **група Б**- во алвеолата е поставена газа на база на хитосан и **група Ц**- во алвеолата е поставен фибрин богат со тромбоцити (PRF).

Пациентите од трите групи ги исполнуваат критериумите за вклучување во студијата според полот и возраста.

Просечната возраст на пациентите во групата А- ТХА изнесува 67.3 ± 7.3, во ранг од 49 до 80 години. Во групата Б- PRF изнесува 65.5 ± 7.5, во ранг од 53 до 80 години. Во групата Ц- CHITOSAN изнесува 67.1 ± 7.35, во ранг од 54 до 80 години. Разликата меѓу просечните вредности е статистички несигнификантна за $p > .05$ (*Analysis of variance*, $F = 0.858559$, $p = 0.425886$). Групите се хомогени во однос на возраста (табела 1 и график 1а).

Табела 1- Некои карактеристики на пациентите во трите групи

Група/возраст	***просек***	***N***	***стд. Дев.***	***минимум***	***максимум***
ТХА	67.3	50	7.3	49.0	80.0
PRF	65.5	50	7.5	53.0	80.0
CHITOSAN	67.1	50	7.3	54.0	80.0
пол/ група	***А -ТХА N (%)***		***Б - PRF N (%)***		***Ц - CHITOSAN N (%)***
машки	30 (60.0 %)		24 (48.0 %)		27 (54.0 %)
женски	20 (40.0 %)		26 (52.0 %)		23 (46.0 %)
пушач					
не	20 (40.0 %)		26 (52.0 %)		19 (38.0 %)
да	30 (60.0 %)		24 (48.0 %)		31 (62.0 %)
диабетес мелитус					
не	23 (46.0 %)		15 (30.0 %)		29 (58.0 %)
да	27 (54.0 %)		35 (70.0 %)		21 (42.0 %)
хронични заболувања					
не	1 (2.0 %)		2 (4.0 %)		0
да	49 (98.0 %)		48 (96.0 %)		50 (100.0 %)

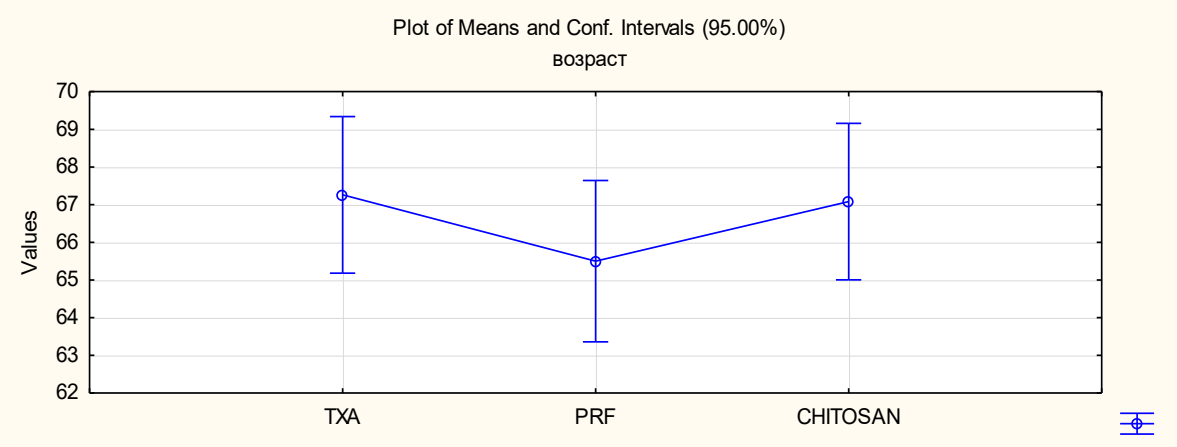


График 1а- Просечна возраст на пациентите

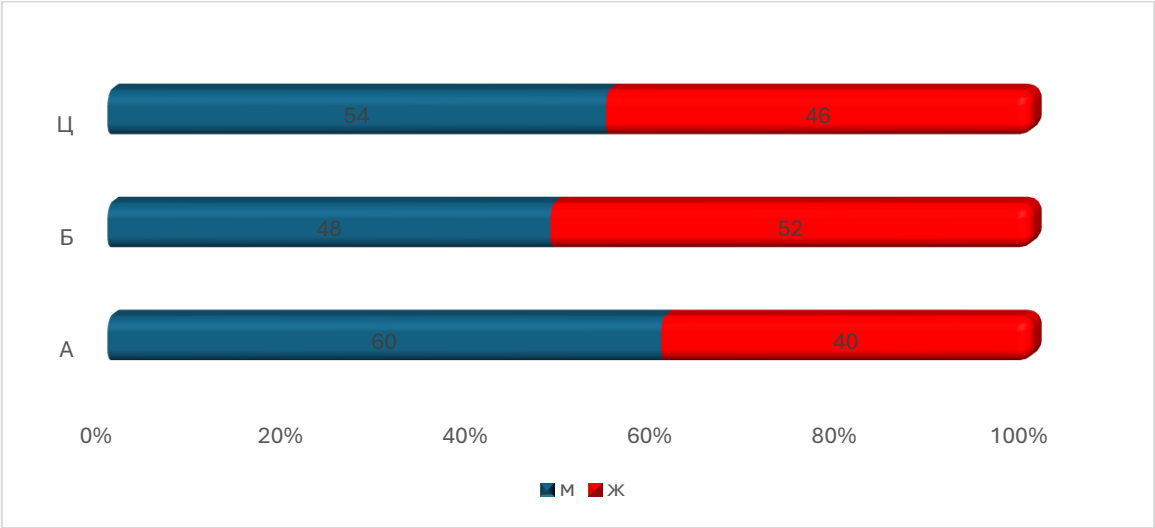


График 1б- Пол на пациентите

Во групата А- ТХА и Ц- CHITOSAN во поголем несигнификантен процент доминира машкиот пол (60.0 % и 54.0 %), додека во групата Б- PRF доминира женскиот пол (52.0 %). Не се регистрира зависност помеѓу полот и припадноста во групата (*Pearson Chi-square*: 1.44928, df = 2, p = .484500) (табела 1 и график 1б).

Во групата А- ТХА и Ц- CHITOSAN во поголем несигнификантен процент доминираат пушачи (60.0 % и 62.0 %), додека во групата Б- PRF доминираат непушачи (52.0 %). Не се регистрира зависност помеѓу пушењето и припадноста во групата (*Pearson Chi-square*: 2.33484, df = 2, p = .311168) (табела 1 и график 1в).

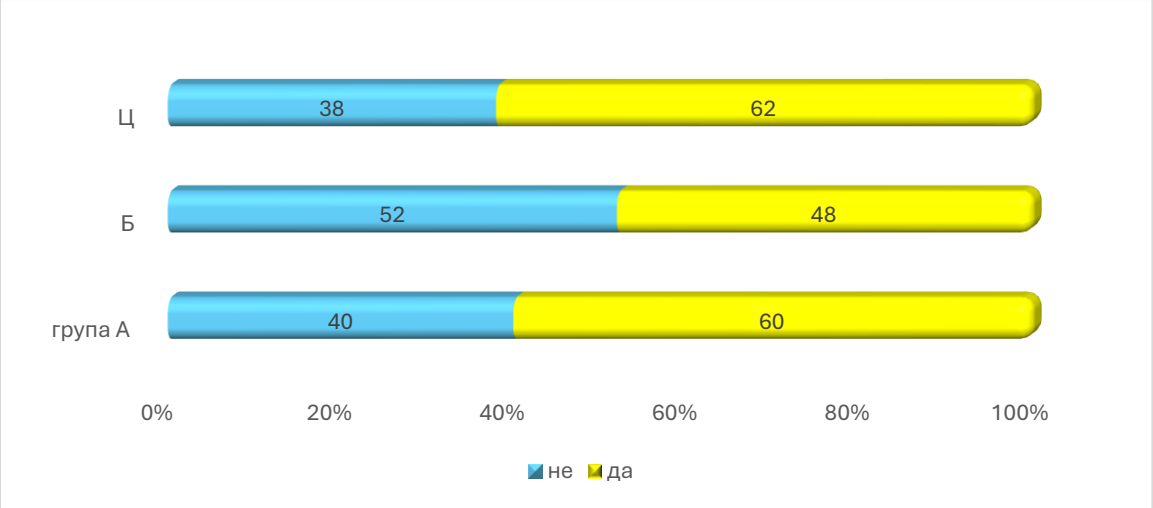


График 1в-Пушење

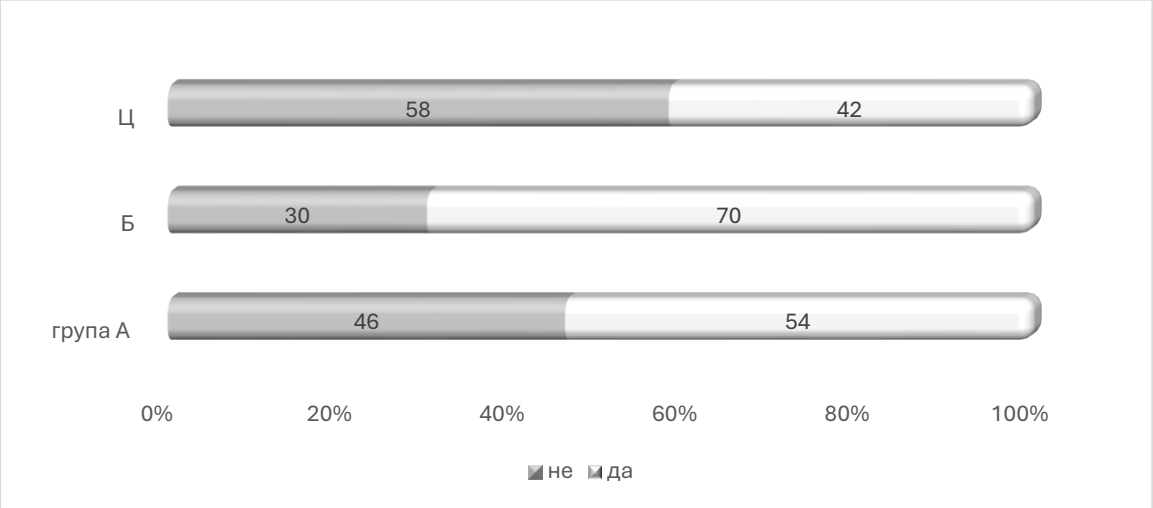


График 1г- Регистрација на дијабетес мелитус

Во групата А- ТХА во поголем несигнификантен процент кај пациентите се регистрира диабетес мелитус (54.0 %). Во групата Б- PRF во поголем сигнификантен процент кај пациентите се регистрира диабетес мелитус (70.0 % верзус 30.0 %). Во групата Ц- CHITOSAN во поголем процент (58.0 %) не се регистрира диабетес мелитус, а се регистрира кај 42.0 % (табела 1 и график 1г).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на диабетес мелитус и припадноста во групита за $p < .05$(*Pearson Chi-square*: 7.98418, df = 2, p = .018461), според *Cramers V test* јачината на поврзаноста е слаба (= 0.2307).

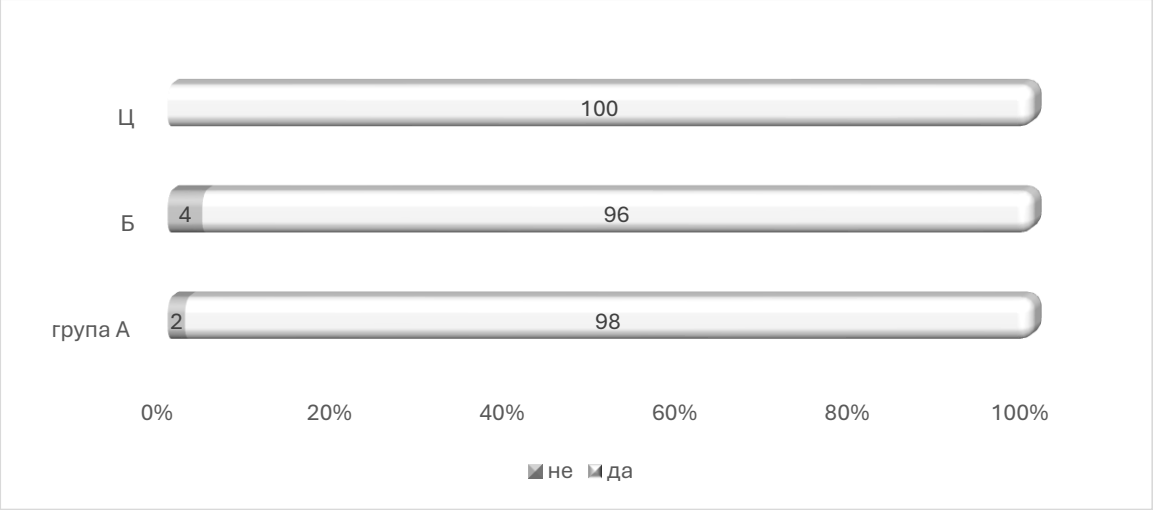


График 1д- Регистрација на хронични заболувања

Во сите три групи кај пациентите се регистрираат хронични заболувања во група А кај 98.0 %, во група Б кај 96.0 % и во група Ц кај сите пациенти (табела 1 и график 1д).

Веднаш по операцијата кај сите пациенти се регистрира крвавење.

Триесет мин. по операцијата т.е. во најголем сигнификантен процент не се регистрира крвавење кај 92.0 % (*Difference test*, p = .0000).

Во група Б 30 мин. постоперативно не се регистрира крвавење кај 54.0 %.

Во групата Ц 30 мин. постоперативно по вадење на забот не се регистрира крвавење кај 52.0 % од пациентите од група Ц.

Се регистрира сигнификантна асоцијација помеѓу крвавењето 30 мин. по операција и припадноста во групите (*Pearson Chi-square*: 22.6381, df = 2, p = .000012), според *Cramers V test* јачината на поврзаноста е умерена (= 0.3885) (табела 1 и график 1а).

Еден час по операцијата по тампонирањето со газа т.е. вадење на забот не се регистрира крвавење кај 100.0 % од пациентите од група А.

Во група Б еден час по операцијата по тампонирањето со газа не се регистрира крвавење кај 80.0 % од пациентите.

Процентуалната разлика помеѓу група Б и Ц е несигнификантна за p > .05 (*Difference test*, p = .4759).

Во групата Ц еден час по операцијата по тампонирањето со газа не се регистрира крвавење кај сите пациенти, туку кај 74.0 % (табела 1 и график 1б).

Во група Б еден и пол час по операцијата по тампонирањето со газа не се регистрира крвавење кај 98.0 % од пациентите.

Еден и пол час по операцијата по тампонирањето со газа не се регистрира крвавење кај 80.0 % од пациентите од група Ц.

Процентуалната разлика помеѓу група Б и Ц е сигнификантна за $p < .05$ (*Difference test*, $p = .0040$) (табела 1 и график 1в).

Во група Б 24 часа по операцијата по тампонирањето со газа не се регистрира крвавење кај сите пациенти 100.0 % (табела 1 и график 1г).

Дваесет и четири часа по операцијата по тампонирањето со газа не се регистрира крвавење кај 6.0 % од пациентите од група Ц.

Седум дена по операцијата кај сите пациенти не се регистрира крвавење.

Табела 2- Процентуален приказ на крвавењето кај пациентите во трите групи во четири временски периоди

крвавење/ група	***А-TXA N (%)***	***Б-PRF N (%)***	***Ц-CHITOSAN N (%)***
по 30 мин. по тампонирање			
не	46 (92.0 %)	27 (54.0 %)	26 (52.0 %)
да	4 (8.0 %)	23 (46.0 %)	24 (48.0 %)
по 1 час			
не	50 (100.0 %)	40 (80.0 %)	37 (74.0 %)
да	0	10 (20.0 %)	13 (26.0 %)
по 1.5 час			
не	50 (100.0 %)	49 (98.0 %)	40 (80.0 %)
да	0	1 (2.0 %)	10 (20.0 %)
по 24 часа			
не	50 (100.0 %)	50 (100.0 %)	43 (86.0 %)
да	0	0	

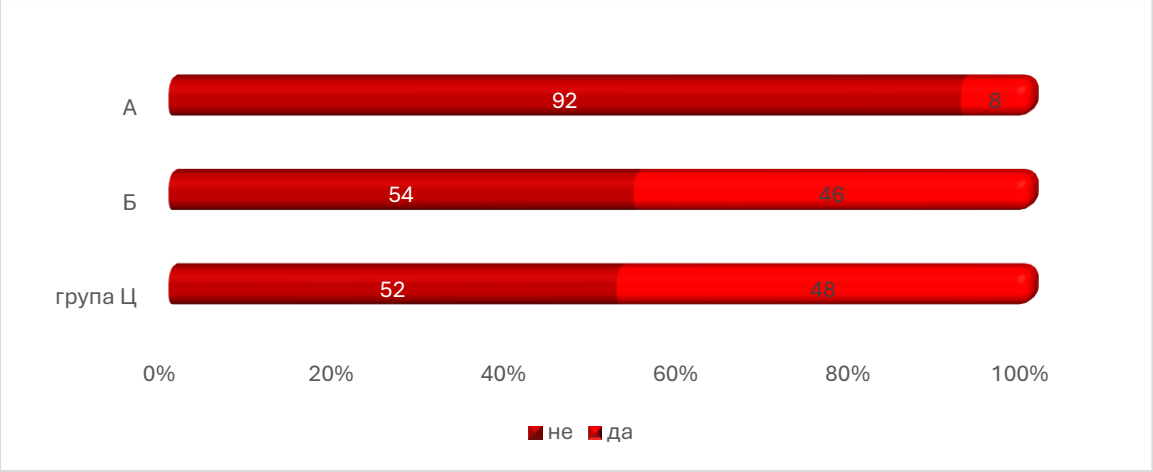


График 2а- Крвавење по 30 мин.

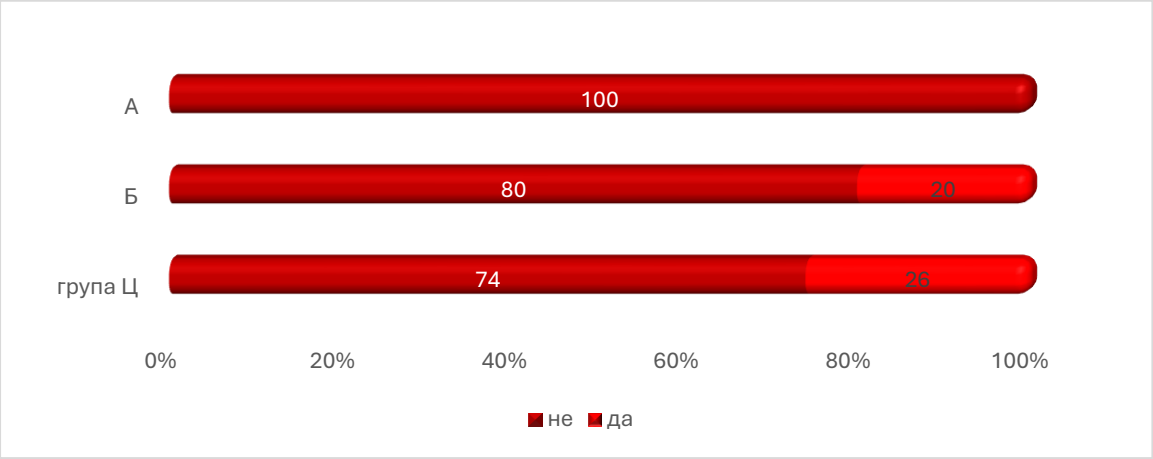


График 2б- Крвавење по 1 час

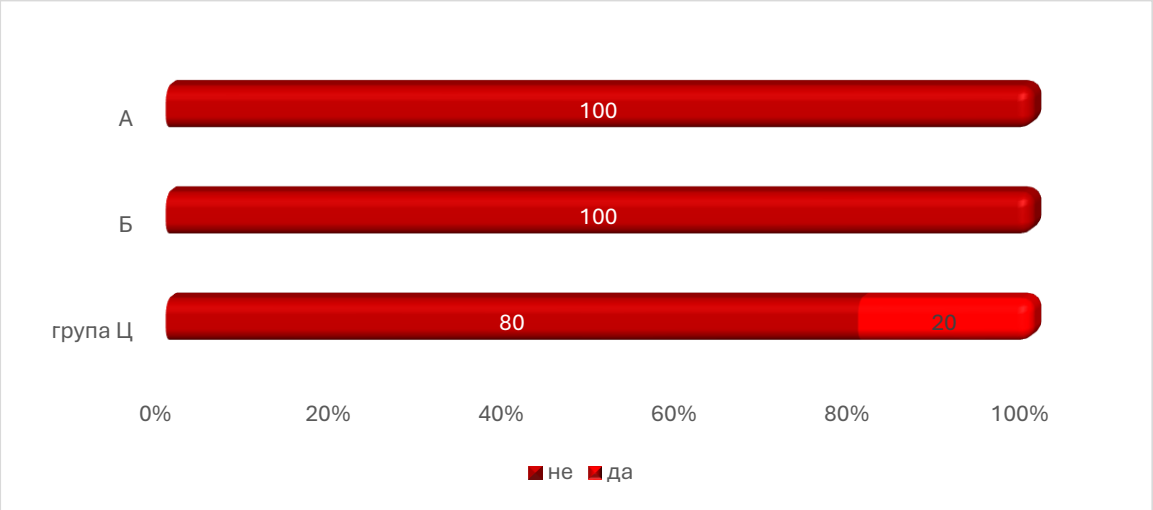


График 2в- Крвавење по 1.5 час

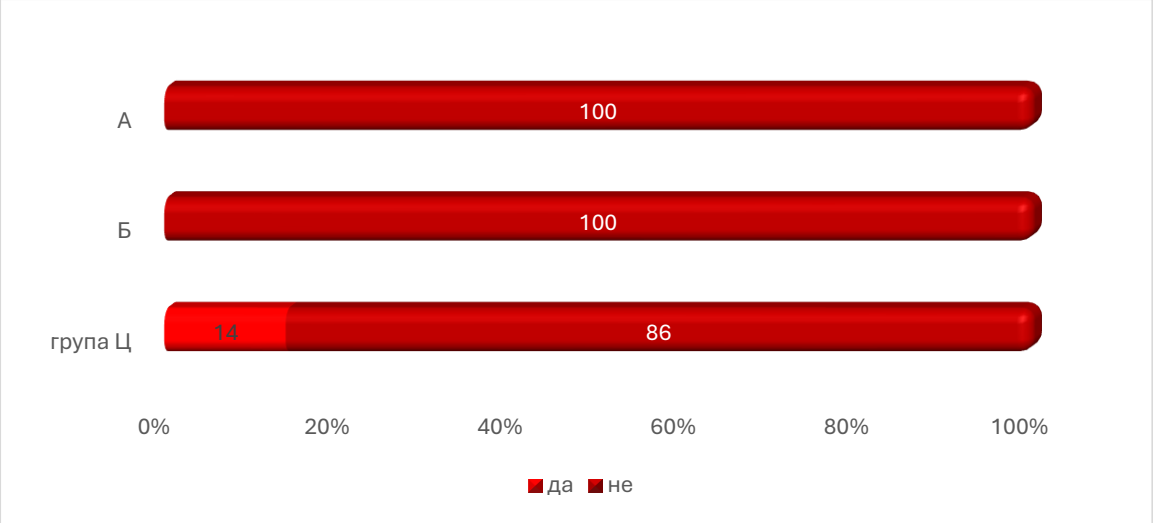


График 2г- Крвавење по 24 часа

Табела 3- Време потребно за постигнување хемостаза

група	*просек*	*N*	*стд. дев.*	*минимум*	*максимум*
А - TXA	3.0	50	0.376527	1.5	4.0
Б - PRF	2.7	50	0.288764	2.15	3.6
Ц - CHITOSAN	1.2	50	0.142400	0.55	1.55

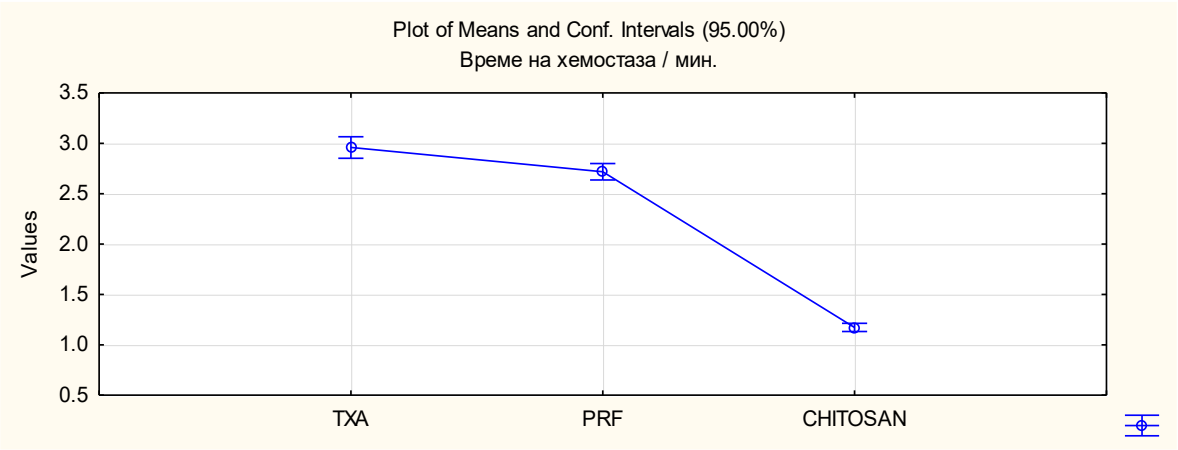


График 3- Време потребно за постигнување хемостаза

Табела 3а- *Analysis of Variance* тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
93.88801	2	46.94401	12.02634	147	0.081812	573.8047	0.00

Табела 3б- *Tukey HSD* тест

	{1} – M = 2.9584	{2} – M = 2.7178	{3} – M = 1.1728
TXA {1}		0.000096	0.000022
PRF {2}	0.000096		0.000022
CHITOSAN {3}	0.000022	0.000022	

Време на постигнување на хемостаза во групата А просечно изнесува 3.0 ± 0.4, во ранг од 1.5 до 4 мин.

Време на постигнување на хемостаза во групата Б просечно изнесува 2.7 ± 03, во ранг од 2.15 до 3.6 мин.

Време на постигнување на хемостаза во групата Ц просечно е најниско и изнесува 1.2 ± 01, во ранг од 0.55 до 1.55 мин (табела 3 и график 3).

Според *Analysis of Variance* тестот разликата која се регистрира помеѓу просечното време на постигнување на хемостаза е статистички сигнификантна за $p < .05$(F 573.8047 $p = 0.00$) (табела 3а).

Според *Tukey HSD post hoc* тестот разликата се должи на TXA верзус PRF (.0000960), TXA верзус CHITOSA (.000022), PRF верзус CHITOSA (.000022) (табела 3б).

Табела 4- Толкување на резултатите на денот на вадењето на забот

Класа на крвавење	***група А- TXA***	***група Б - PRF***	***група Ц- CHITOSAN***
	N (%)	***N (%)***	***N (%)***
без крвавење	38 (76.0 %)	16 (32.0 %)	3 (6.0 %)
престанало по 30 мин.	9 (18.0 %)	28 (56.0 %)	35 (70.0 %)
престанало по 1час	3 (6.0 %)	5 (10.0 %)	5 (10.0 %)
престанало по 1.5 час	0	1 (2.0 %)	7 (14.0 %)

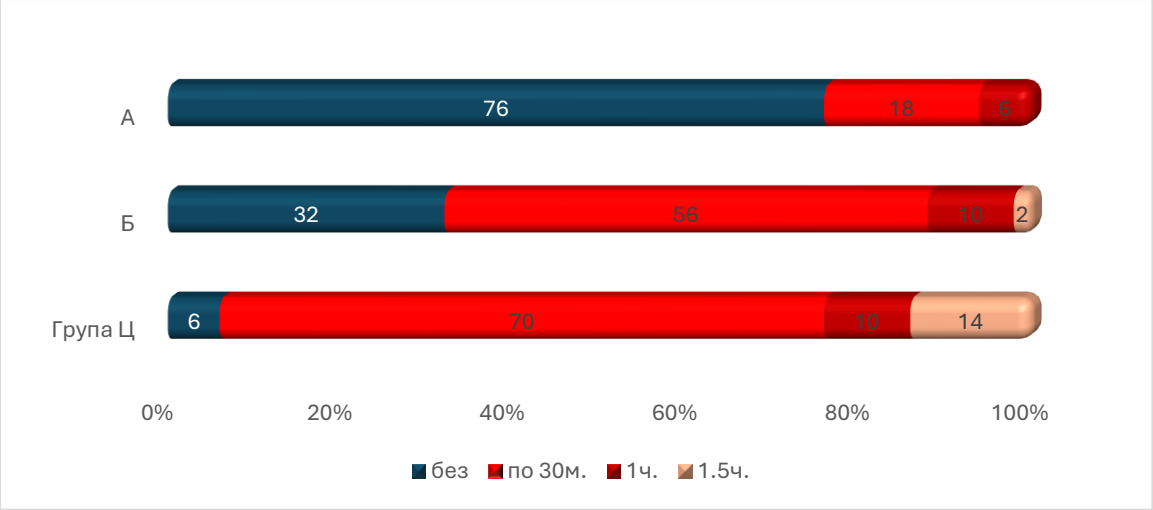


График 4- Толкување на резултатите на денот на вадењето на забот

Нултиот ден без крвавење во групата А се регистрираат 76.0 %, 32.0 % во групата Б и од 6.0 % од пациентите во групата Ц. Процентуалната разлика помеѓу групата А верзус група Б и Ц е сигнификантна за p < .005 (*Difference test*, .0000).

Крвавење што престанало по 30 минути тампонирање со газа во групата А се регистрира кај 18.0 %, во групата Б кај 56.0 % и во групата Ц кај 70.0 %.

Крвавење што престанало по 1 час тампонирање со газа во групата А се регистрира кај 6.0 %, во групата Б кај 10.0 % и во групата Ц кај 10.0 %.

Крвавење што престанало по 1.5 час тампонирање со газа, во групата А не се регистрира, во групата Б кај 2.0 % и во групата Ц се регистрира кај 14.0 % (табела 4 и график 4).

Се регистрира сигнификантна асоцијација помеѓу без крвавење и престанокот на крвавење и припадноста во групите (*Pearson Chi-square*: 59.3961, df = 6, p = .000000), според *Cramers V test* јачината на поврзаноста е умерена (= 0.445).

Табела 5- Класификација на крвавењето

Класификација на крвавење	***група А- TXA***	***група Б - PRF***	***група Ц- CHITOSAN***
	N (%)	***N (%)***	***N (%)***
нема	1 (2.0 %)	0	0
лесно	10 (20.0 %)	8 (16.0 %)	9 (18.0 %)
средно	35 (70.0 %)	41 (82.0 %)	40 (80.0 %)
тешко	4 (8.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)

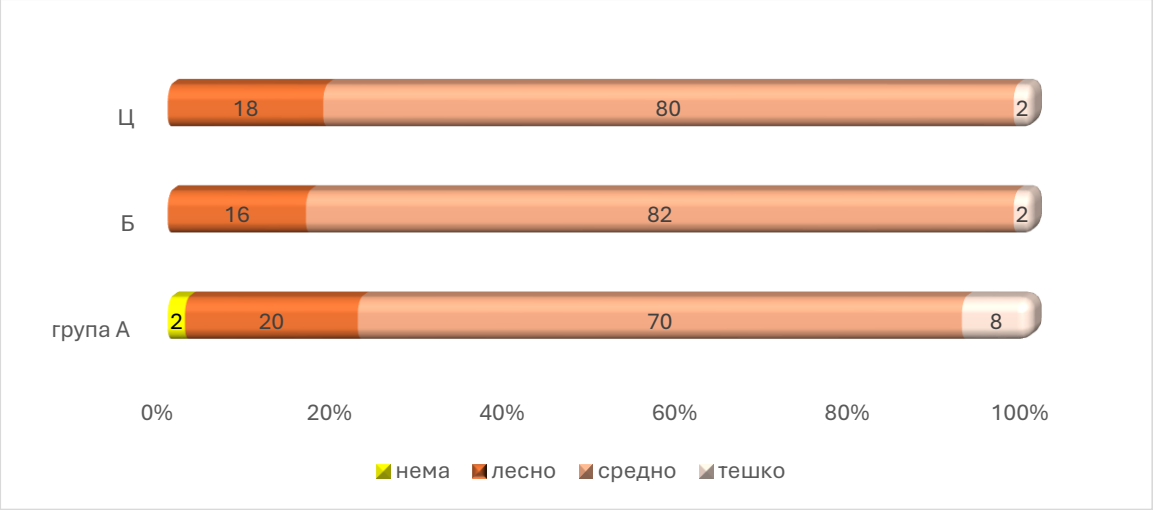


График 5- Класификација на крвавењето

Лесно крвавење/исекување кое престанало со примена на локален притисок, се регистрира во трите групи и тоа 20.0 % во група А, 16.0 % во група Б и 18.0 % во група Ц.

Според класификацијата на крвавење во најголем сигнификантен (< .00) процент во трите групи се регистрира средно крвавење кое бара интервенција покрај локалниот притисок и тоа кај 70.0 % во група А, 82.0 % во група Б и 80.0 % во група Ц.

Тешко крваење кое бара итна интервенција се регистрира кај 4 (8.0 %) пациенти во група А и кај еден пациент од групите Б и Ц.

Екстра интервенција не е направена ниту кај еден пациент

Табела 6- Резултати на заздравување: *Healing_Score*

степен	***група А- TXA***	***група Б - PRF***	***група Ц- CHITOSAN***
	N (%)	***N (%)***	***N (%)***
1	1 (2.0 %)	0	0
2	10 (20.0 %)	0	0
3	39 (78 %)	1 (2.0 %)	31 (62.0 %)
4		49 (98.0 %)	19 (38.0 %

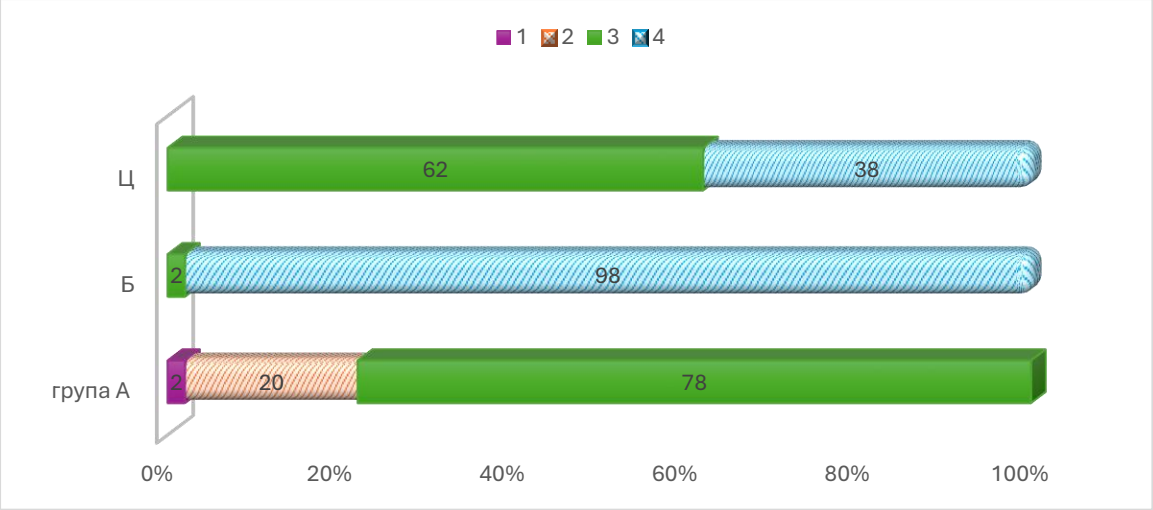


График 6- Резултати на заздравување: *Healing_Score*

Степен 0 се регистрира кај пациенти со длабока или тешка инфекција и такви пациенти не се регистрирани во истражувањето.

Степен 1, т.е. пациенти со инфекција на сува алвеола, се регистрира само кај 2.0 % (1 пациент) од пациентите 7-миот ден по вадењето на забот во групата А.

Степен 2, т.е. пациенти со задоцнување на гранулацијата, се регистрира кај 20.0 % (10 пациенти) во групата А.

Степен 3, т.е. пациенти со задоцнето заздравување без инфекција, се регистрира кај 78.0 % (39 пациенти) во групата А, кај 2.0 % (1 пациент) во групата Б и кај 62.0 % (31 пациент) во групата Ц.

Степен 4, т.е. пациенти со нормално заздравување, 7-миот ден по вадењето на забот, во најголем процент се регистрира кај 98.0 % (49 пациенти) во групата Б и кај 38.0 % (19 пациенти) во групата Ц, додека во групата А не е регистриран ниту еден пациент (0.0 %). Процентуалната разлика помеѓу групите е сигнификантна за $p < 0.05$ *(Difference test,* $p = .0000$*)* (табела 6 и график 6).

Се регистрира сигнификантна асоцијација помеѓу заздравувањето и припадноста во групите (The Fisher Exact Test, $p < .0001$).

Табела 7- Приказ на постоперативна болка

Болка	***група А- TXA***	***група Б - PRF***	***група Ц- CHITOSAN***
ден 1	***N (%)***	***N (%)***	***N (%)***
без болка	0	17 (34.0 %)	0
лесна болка	0	25 (50.0 %)	5 (10.0 %)
средна болка	3 (6.0 %)	8 (16.0 %)	31 (62.0 %)
тешка болка	31 (62.0 %)	0	14 (28.0 %)
екстремна болка	16 (32.0 %)	0	0
ден 3			
без болка	0	32 (64.0 %)	4 (8.0 %)
лесна болка	8 (16.0 %)	18 (36.0 %)	44 (88.0 %)
средна болка	33 (66.0 %)	0	2 (4.0 %)
тешка болка	9 (18.0 %)	0	0
ден 7			
без болка	33 (66.0 %)	50 (100.0 %)	44 (88.0 %)
лесна болка	16 (32.0 %)	0	6 (12.0 %)
средна болка	1 (2.0 %)	0	0

Во група А првиот ден се регистрира екстремна болка кај 32.0 % (16) пациенти и тешка болка кај 62.0 % (31). На следната контрола на третиот ден се регистрира темпо на опаѓање на тешката болка на 18.0 %, а темпо на пораст на средната болка на 66.0 % и лесната болка на 16.0 %. При контролата на 7-миот ден се регистрира темпо на пораст на лесната болка на 32.0 % и се регистрира состојба без болка кај 66.0 %.

Во група Б првиот ден кај 50.0 % (25) пациенти се регистрира лесна болка и без болка се 17 (34.0 %) пациенти. На следната контрола на третиот ден се регистрира темпо на пораст на лесна болка на 36.0 %, и без болка на 64.0 %. При контролата на 7-миот ден се регистрира состојба без болка кај сите пациенти.

Во група Ц првиот ден кај 62.0 % од пациентите се регистрира средна болка и кај 28.0 % тешка болка. На следната контрола на третиот ден се регистрира темпо на пораст на лесна болка на 88.0 %, и се регистрира состојба без болка кај 4 пациенти (8.0 %). При контролата на 7-миот ден се регистрира состојба без болка кај 88.0 % од пациентите и 12.0 % лесна болка.

Во сите три регистрации на болката првиот, третиот ден и седмиот ден се регистрира сигнификантна асоцијација помеѓу квалитетот на болката со припадноста во групите за $p < .05$(*Pearson Chi-square*: 164.990, df = 8, p = 0.00000; *Pearson Chi-square*: 156.952, df = 6, p = 0.00000; *Pearson Chi-square*: 23.3300, df = 4, p = .000109) (табела 7).

Во групата А на првиот ден во просек се регистрира средна болка (3.3) во ранг од лесна до тешка болка. На третиот ден се регистрира лесна болка (2.0) во ранг од без болка до средна болка.Седмиот ден во просек се без болка.

Во групата Б на првиот, третиот и седмиот ден во просек се регистрира без болка (0,8; 0.4; 0).

Во групата Ц на првиот ден во просек се регистрира лесна болка (2.2), на третиот и седмиот ден се регистрира без болка (табела 8 и график 8).

Според *Analysis of Variance* тестот разликите кои се регистрираат помеѓу просечната оценка на болката во испитуваните три временски период е сигнификантен за $p < 0.05$ ($F = 194.8875$, $p = .000000$; $F = 150.8722$, $p = .000000$; $F = 13.1362$ $p = .000006$) (табела 8а).

Табела 8- Приказ на проесечната болка во трите временски периоди кај трите групи

група	***просек***	***стд. дев***	***минимум***	***максимум***
ден први				
А - ТХА	3.3	0.564602	2.0	4.0
Б - PRF	0.8	0.690755	0	2.0
Ц - CHITOSAN	2.2	0.595562	1.0	3.0
ден трети				
А - ТХА	2.0	0.588669	1.0	3.0
Б - PRF	0.4	0.484873	0	1.0
Ц - CHITOSAN	1.0	0.347586	0	2.0
ден седми				
А - ТХА	0.4	0.525279	0	2.0
Б - PRF	0	0.000000	0	0
Ц - CHITOSAN	0.1	0.328261	0	1.0

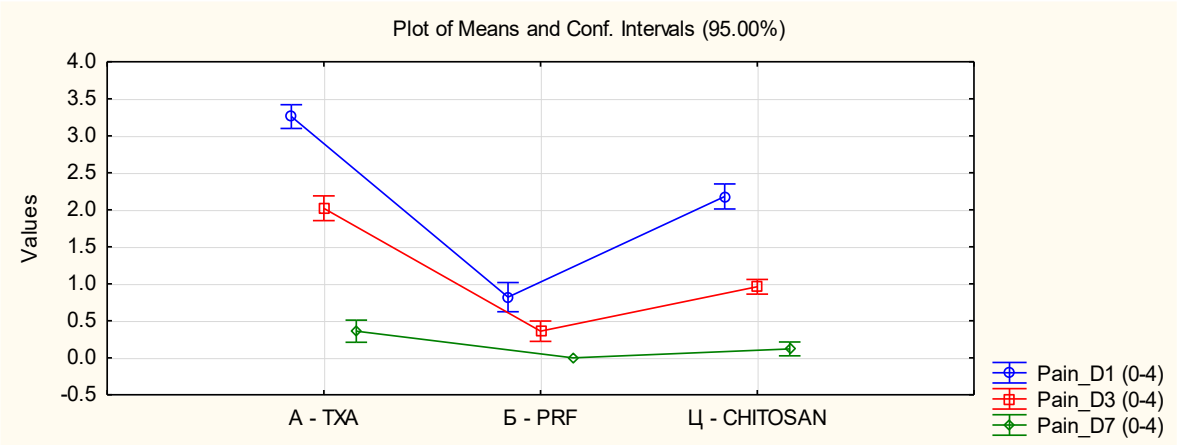


График 8- Приказ на проесечната болка во трите временски периоди кај трите групи

Табела 8а- Приказ на *Analysis of Variance* тест

болка	*SS - Effect*	*df - Effect*	*MS - Effect*	*SS - Error*	*df - Error*	*MS - Error*	*F*	*p*
Д1	149.4933	2	74.74667	56.38000	147	0.383537	194.8875	0.000000
Д3	70.6533	2	35.32667	34.42000	147	0.234150	150.8722	0.000000
Д7	3.3600	2	1.68000	18.80000	147	0.127891	13.1362	0.000006

Според *post hoc Tukey HSD* тест на првиот ден разликата се должи помеѓу ТХА vs. PRF, ТХА v.s. CHITOSAN, PRF vs. CHITOSAN, за $p < .05$ ($p = 0.000022$) (табела 8бА).

Според *post hoc Tukey HSD* тест на третиот ден разликата се должи помеѓу ТХА vs. PRF, ТХА v.s. CHITOSAN, PRF vs. CHITOSAN, за $p < .05$ ($p = 0.000022$) (табела 8бБ).

Според *post hoc Tukey HSD* тест на седмиот ден разликата се должи помеѓу ТХА vs. PRF, ТХА v.s. CHITOSAN ($p = .000023$; $p = .002294$) (табела 8бВ).

Табела 8б- Приказ на *Tukey HSD* тест

А. прв ден

	{1} - M=3.2600	**{2} - M=.82000**	**{3} - M=2.1800**
ТХА {1}		0.000022	0.000022
PRF {2}	0.000022		0.000022
CHITOSAN {3}	0.000022	0.000022	

Б.трет ден

	{1} - M=2.0200	**{2} - M=.36000**	**{3} - M=.96000**
ТХА {1}		0.000022	0.000022
PRF {2}	0.000022		0.000022
CHITOSAN {3}	0.000022	0.000022	

В. Седми ден

	{1} - M=.36000	**{2} - M=0.0000**	**{3} - M=.12000**
ТХА {1}		0.000023	0.002294
PRF {2}	0.000023		0.213737
CHITOSAN {3}	0.002294	0.213737	

Табела 9- Приказ на постоперативните компликации (едем и хематом)

група/ хематом	*група А- ТХА*	*група Б - PRF*	*група Ц- CHITOSAN*
	N (%)	*N (%)*	*N (%)*

не	44 (88.0 %)	48 (96.0 %)	48 (96.0 %)
да	6 (12.0 %)	2 (4.0 %)	2 (4.0 %)
едем			
не	39 (78.0 %)	50 (100.0 %)	48 (96.0 %)
да	11 (22.0 %)	0	2 (4.0 %)

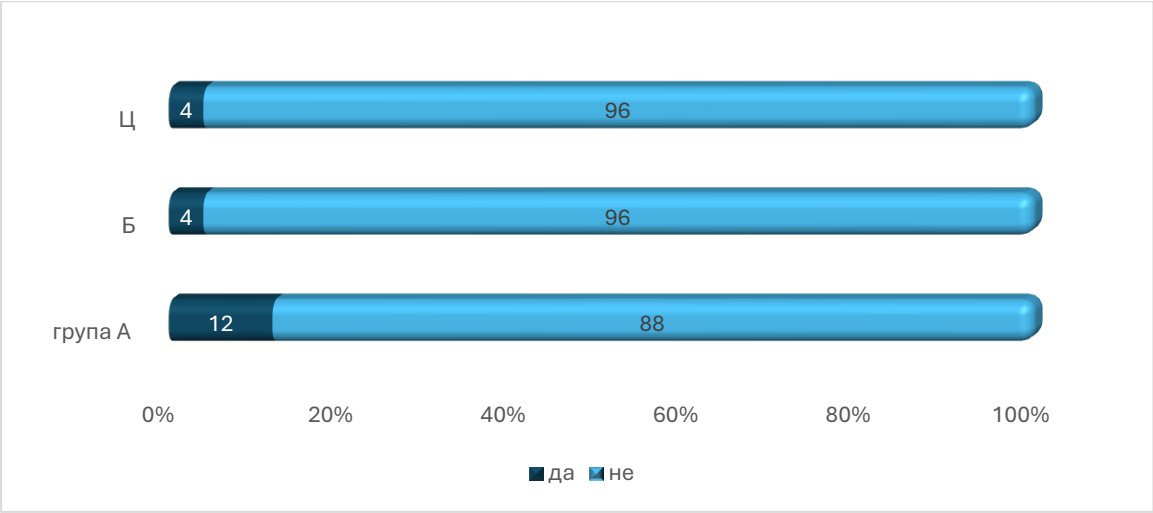


График 9а Приказ на постоперативна компликација - хематом

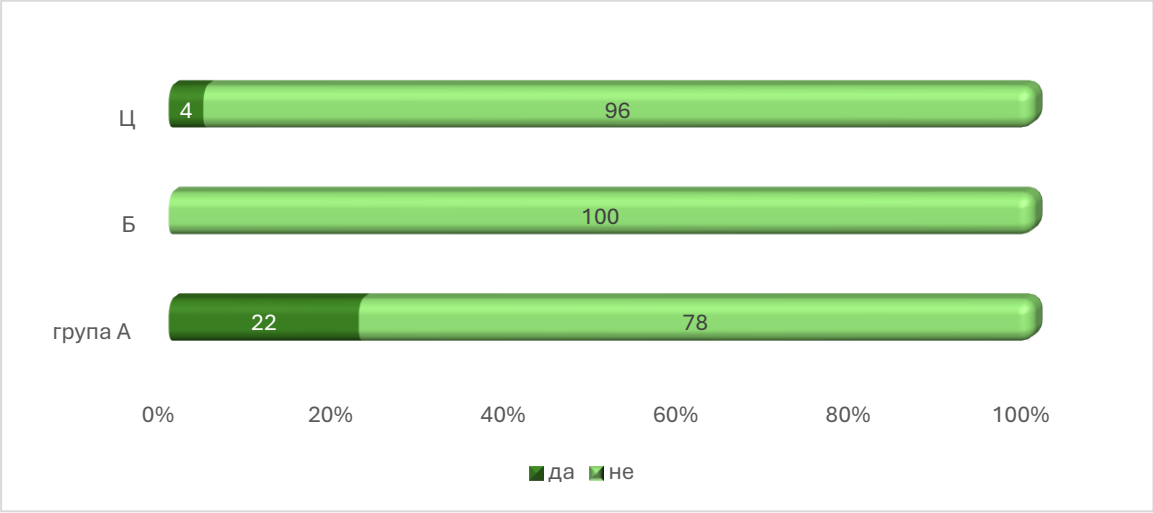


График 9б - Приказ на постоперативна компликација- едем

Хематомот како постоперативна компликација се регистрира во сите три групи, во групата А се регистрира кај 12.0 % од пациентите, а во групите Б и Ц кај 4.0 % (2), процентуалната разлика која се регистрира е несигнификантна за $p > .05$ (*Difference test*, $p = .1404$) (табела 9 и график 9а).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на хематом и припадноста на групите за $p > .05$(*Pearson Chi-square*: 3.42857, df = 2, $p = .180092$).

Едемот како постоперативна компликација се регистрира во две групи, во групата А се регистрира кај 22.0 % од пациентите, а во групата Б не се регистрира и во групата Ц се регистрира кај 4.0 % (2), процентуалната разлика која се регистрира е сигнификантна за p < .05(*Difference test*, p = .049) (табела 9 и график 9б).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на едем и припадноста на групите за p < .05(*Pearson Chi-square*: 17.3498, df = 2, p = .000171), според *Cramers V test* јачината на поврзаноста е умерена (= 0.3401).

Табела 10- Приказ на скорот на задоволство

Скор на задоволство	***група А- TXA***	***група Б - PRF***	***група Ц- CHITOSAN***
	N (%)	***N (%)***	***N (%)***
многу незадоволен	8 (16.0 %)	0	0
незадоволен	10 (20.0 %)	0	0
неутрален	31 (62.0 %)	0	0
задоволен	0	0	38 (76.0 %)
многу задоволен	1 (2.0 %)	50 (100.0 %)	12 (24.0 %)

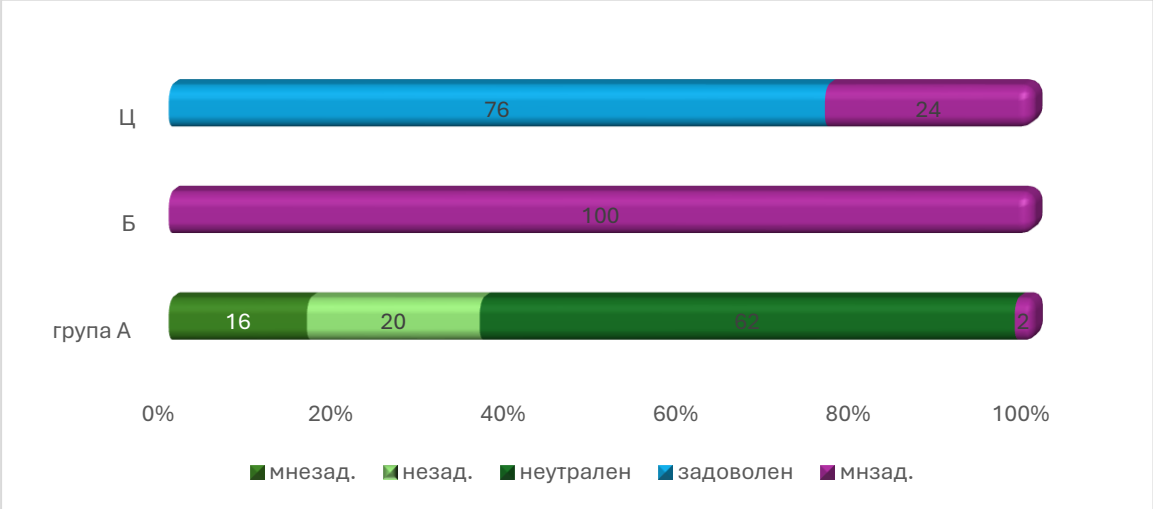


График 10- Приказ на скорот на задоволство

Според Ликертовата скала скорот на задоволство (честопати нарекуван CSAT - *Customer Satisfaction Score*) кој се регистрира кај групата А се сите нивоа и тоа 16.0 % се многу незадоволни, 20.0 % се незадоволни, во најголем процент од 60.0 % се неутрални и 2.0 % се многу задоволни.

Во групата Б се регистрира дека сите пациенти се многу задоволни (100.0 %).

Во групата Ц 76.0 % од пациентите се задоволни, 24.0 % се многу задоволни и 2.0 % се многу задоволни (табела 10 и график 10).

Процентуалната разлика помеѓу многу задоволни е сигнификантна за $p < .05$(*Difference test*, p = .00000)

Табела 11- Приказ на просечниот скор на задоволство од Ликертовата скала

група	***просек***	***стд. дев***	***минимум***	***максимум***
А - TXA	2.5	0.838852	1.0	5.0
Б - PRF	5.0	0.000000	5.0	5.00
Ц - CHITOSAN	4.2	0.431419	4.0	5.0

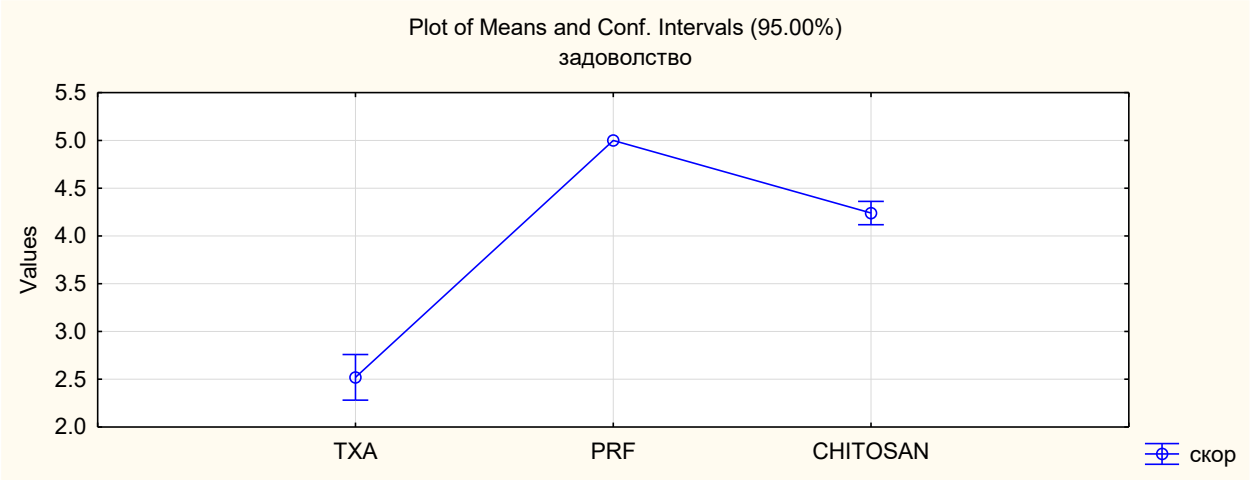


График 11- Приказ на просечниот скоро на задоволство од Ликертовата скала

Табела 11а- Приказ на *Analysis of Variance* тест

SS - Effect	**df - Effect**	**MS - Effect**	**SS - Error**	**df - Error**	**MS - Error**	**F**	**p**
161.4400	2	80.72000	43.60000	147	0.296599	272.1523	0.00

Табела 11б- Приказ на *Tukey HSD* тест

	{1} - M=2.5200	**{2} - M=5.0000**	**{3} - M=4.2400**
TXA {1}		0.000022	0.000022
PRF {2}	0.000022		0.000022
CHITOSAN {3}	0.000022	0.000022	

Во групата А просечниот скор изнесува 2.5 кој одговара на незадоволен, во ранг од многу незадоволен до многу задоволен.

Во групата Б сите пациенти се многу задоволни.

Во групата Ц просечниот скор на задоволство изнесува задоволен, во ранг од задоволен до многу задоволен (табела 11 и график 11).

Според *Analysis of Variance* тестот разликите кои се регистрираат помеѓу просечниот скор на задоволство е сигнификантен за $p < 0.05$ ($F = 272.1523$, $p = .00$) (табела 11а).

Според *post hoc Tukey HSD* тестот разликата помеѓу просечните вредности на скорот за задоволство се должи помеѓу ТХА vs. PRF, ТХА v.s. CHITOSAN, PRF vs. CHITOSAN, за $p < .05$ ($p = 0.000022$) (табела 11б).

Резултатите од нашето истражување покажуваат дека локалната примена на транексамична киселина (ТХА), хитозанска преврска и фибрин богат со тромбоцити (PRF) претставува безбеден и ефикасен пристап за контрола на постекстракциското крвавење кај пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија. Во студијата беа вклучени 150 пациенти, распределени во три еднакви групи од по 50 пациенти, при што кај сите пациенти антитромбоцитната терапија беше продолжена без прекин. Ваквиот дизајн овозможи директна споредба на три различни локални хемостатски методи, не само во однос на непосредната контрола на крвавењето, туку и во однос на времето потребно за постигнување хемостаза, квалитетот на заздравување, постоперативната болка, појавата на едем и хематом, како и задоволството на пациентите.

Главниот наод од истражувањето е дека сите три испитувани методи овозможија локална контрола на крвавењето без потреба од прекин на аспиринската терапија и без потреба од дополнителна системска терапија или хируршка интервенција. Сепак, резултатите покажаа јасна диференцијација на клиничкиот профил на секој материјал. ТХА обезбеди најдобра непосредна контрола на крвавењето во првите 30 до 60 минути; хитозанот покажа најкратко просечно време за постигнување на локална хемостаза; додека PRF покажа најдобри резултати во однос на заздравувањето, постоперативната болка, едемот и задоволството на пациентите.

Во однос на времето потребно за постигнување хемостаза, просечната вредност во ТХА групата изнесуваше 3,0 ± 0,4 минути, во PRF групата 2,7 ± 0,3 минути, додека во хитозанската група беше најниска и изнесуваше 1,2 ± 0,1 минути. Разликата помеѓу групите беше статистички значајна (ANOVA: $F = 573,8047$; $p < 0,001$), а *post hoc Tukey HSD* анализата покажа значајни разлики помеѓу сите три групи. Овој резултат укажува дека хитозанот има најизразен ефект во однос на брзината на иницијалната локална хемостаза.

Од друга страна, најизразениот регенеративен ефект беше регистриран во PRF групата. На седмиот постоперативен ден, нормално заздравување беше регистрирано кај 98,0 % од пациентите третирани со PRF, кај 38,0 % од пациентите третирани со хитозан,

додека во ТХА групата не беше регистриран ниту еден пациент со целосно нормално заздравување. Овој резултат има особено значење бидејќи покажува дека клиничката вредност на локалниот хемостатски агенс не треба да се оценува само преку брзината на запирање на крвавењето, туку и преку неговото влијание врз квалитетот на постоперативното заздравување.

Слична тенденција беше забележана и во однос на постоперативната болка. Во PRF групата на првиот ден 34,0 % од пациентите беа без болка, а 50,0 % имаа само лесна болка; на седмиот ден сите пациенти во оваа група беа без болка. Наспроти тоа, во ТХА групата на првиот ден доминираа тешка и екстремна болка, додека во хитозанската група најчесто беше регистрирана средна болка. Разликите во просечната оценка на болката помеѓу групите беа статистички значајни во сите три временски точки на следење.

Постоперативниот едем исто така најповолно се одрази во PRF групата, каде не беше регистриран ниту еден случај на едем. Во хитозанската група едем беше регистриран кај 4,0 % од пациентите, а во ТХА групата кај 22,0 %. Разликата помеѓу групите беше статистички значајна, што дополнително укажува на антиинфламаторниот и регенеративниот потенцијал на PRF. Во однос на задоволството, сите пациенти во PRF групата беа многу задоволни, во хитозанската група 76,0 % беа задоволни и 24,0 % многу задоволни, додека во ТХА групата доминираа неутрални и негативни оценки. Овие резултати ја потврдуваат потребата од мултидимензионална евалуација на локалните хемостатски агенси.

5.1. Континуирање на антитромбоцитната терапија и ризикот од крвавење

Еден од клучните клинички аспекти на ова истражување е фактот што кај сите пациенти антитромбоцитната терапија беше продолжена без прекин. Овој пристап е во согласност со современите препораки во оралната хирургија, според кои рутинскиот прекин на антитромбоцитната терапија пред дентални екстракции не е оправдан доколку постои можност за ефикасна локална контрола на крвавењето. Во нашата студија, и покрај продолжената терапија со аспирин, постекстракциското крвавење беше успешно контролирано кај сите пациенти со локални хемостатски средства.

Овие резултати се во согласност со ставовите на Wahl, кој во своите анализи потенцира дека ризикот од сериозно постоперативно крвавење при продолжување на антитромбоцитната терапија е значително помал од ризикот од тромбоемболиски компликации при нејзин прекин. Сличен став изнесуваат и Kammerer и соработниците, кои заклучуваат дека кај пациенти подложени на орално-хируршки процедури не се препорачува рутинска модификација или прекин на антитромботската терапија, туку примена на соодветни локални хемостатски мерки.

Клиничките студии на Krishnan, Varghese, Eapen и Omar дополнително ја поддржуваат оваа препорака. Krishnan и соработниците покажале дека рутинските стоматолошки екстракции можат безбедно да се изведуваат кај пациенти на долготрајна

антитромбоцитна терапија без потреба од нејзина модификација. Varghese и соработниците, преку споредба на пациенти кај кои терапијата била продолжена и пациенти кај кои била прекината, не регистрирале значајни хеморагиски компликации кои барале повеќе од локални мерки. Eapen и соработниците покажале дека денталните екстракции кај пациенти на нискодозна терапија со аспирин можат безбедно да се изведуваат без прекин на терапијата, а Omar и соработниците дошле до сличен заклучок кај пациенти третирани со аспирин, клопидогрел или нивна комбинација.

Во истата насока се и наодите на Lu и соработниците, Lillis и соработниците, Bajkin и соработниците, Cardona-Tortajada и соработниците, Morimoto и соработниците, Nathwani и Martin, García Rodríguez, Maulaz и Broderick. Овие автори покажуваат дека локалното крвавење кај пациенти кои продолжуваат со антитромбоцитна терапија најчесто е минорно и контролабилно, додека прекинот на терапијата може да биде поврзан со сериозни тромбоемболиски настани, вклучувајќи миокарден инфаркт, тромбоза на стент и исхемичен мозочен удар.

Нашето истражување директно ги потврдува овие сознанија. Кај ниту еден пациент не беше потребен прекин на аспиринската терапија, а крвавењето беше успешно контролирано со ТХА, хитозан или PRF. Ваквиот резултат има значајна клиничка вредност бидејќи потврдува дека со правилен избор на локален хемостатски агенс може да се избегне непотребен системски ризик. Особено важно е што во студијата не беше регистриран ниту еден случај на сериозна хеморагиска компликација која би барала системска терапија или дополнителна хируршка интервенција.

Дополнително, резултатите од Ockerman и соработниците во EXTRACT-NOAC студијата индиректно ја поддржуваат оваа клиничка насока. Иако нивната студија се однесува на пациенти кои примале директни орални антикоагуланси, нивниот заклучок дека локалните мерки можат да обезбедат безбедна контрола на постекстракциското крвавење е во согласност со нашите резултати кај пациенти на антитромбоцитна терапија. Сумирано, нашите податоци дополнително го потврдуваат современиот став дека локалната хемостаза, а не рутинскиот прекин на системската терапија, треба да биде основниот принцип во менаџментот на овие пациенти.

5.2. Споредба на резултатите со студиите за транексамична киселина (ТХА)

Транексамичната киселина во нашето истражување покажа висока ефикасност во раната контрола на постекстракциското крвавење. Кај пациентите третирани со 5 % ТХА, 30 минути по интервенцијата кај 92,0 % не беше регистрирано крвавење, а по еден час хемостаза беше постигната кај 100,0 % од пациентите. Овој резултат ја потврдува улогата на ТХА како сигурен локален антифибринолитички агенс, особено во стабилизацијата на формираниот коагулум и превенцијата на повторно крвавење.

Наодите од нашето истражување се во согласност со Ockerman и соработниците, кои во EXTRACT-NOAC студијата покажале дека локалната примена на 10 % ТХА кај

пациенти на директни орални антикоагуланси не го намалува значајно бројот на пациенти со постекстракциско крвавење во споредба со плацебо, но го намалува бројот на крвавечки епизоди, особено одложеното крвавење и потребата за непланирани повторни јавувања. Овој резултат е важен за интерпретацијата на нашите податоци, бидејќи и во нашата студија ТХА покажа изразена способност за стабилизирање на коагулумот и спречување на понатамошно крвавење во раниот постоперативен период.

Guardieiro и соработниците, споредувајќи газа натопена со 10 % ТХА со оксидирана регенерирана целулоза кај пациенти на двојна антитромбоцитна терапија, покажале дека двата метода обезбедуваат ефикасна локална хемостаза и дека сите случаи на крвавење можат успешно да се контролираат со локални мерки. Нашите резултати се во согласност со овој заклучок, бидејќи ТХА обезбеди целосна контрола на крвавењето по еден час кај сите пациенти, без потреба од дополнителна интервенција.

Larik и соработниците ја споредиле ефикасноста на PRF и ТХА и покажале клиничка успешност од 97,6 % кај PRF и 92,86 % кај ТХА, без статистички значајна разлика помеѓу групите. Нашите резултати ја потврдуваат високата ефикасност на ТХА во контролата на крвавењето, но истовремено покажуваат дека PRF има јасна предност во параметрите поврзани со заздравувањето и постоперативниот комфор. Ова значи дека ТХА е сигурен хемостатик, но неговиот главен ефект е антифибринолитички, а не регенеративен.

Franchini и Mannucci ја опишуваат ТХА како еден од најзначајните антифибринолитички агенси во современата медицина, со долгогодишна клиничка примена во различни состојби поврзани со зголемен ризик од крвавење. Нивните заклучоци се во согласност со нашите резултати, бидејќи ТХА покажа јасна клиничка вредност во стабилизацијата на локалниот коагулум. Слично, Ripollés-de-Ramón и соработниците ја истакнуваат локалната примена на ТХА како ефективна терапевтска алтернатива по дентални и максилофацијални интервенции кај пациенти со зголемен ризик од крвавење.

Мрежната мета-анализа на Mahardawi и соработниците има особено значење за толкувањето на нашите резултати. Авторите заклучуваат дека ТХА е единствениот локален хемостатски агенс кој статистички значајно го намалува ризикот од постоперативно крвавење. Нашите резултати се во согласност со овој заклучок, бидејќи ТХА групата покажа најдобра непосредна контрола на крвавењето по 30 минути и целосна хемостаза по еден час. Сепак, истата анализа укажува дека хитозанот обезбедува најкратко време до хемостаза, а PRF најдобри регенеративни ефекти, што исто така се потврдува во нашето истражување.

Иако ТХА во нашата студија беше многу ефикасна во контрола на крвавењето, резултатите покажаа дека нејзиниот постоперативен биолошки профил е послаб од PRF и хитозан. Во ТХА групата не беше регистриран ниту еден пациент со нормално заздравување на седмиот ден; кај 78,0 % беше забележано задоцнето заздравување без инфекција, кај 20,0 % задоцнување на гранулацијата, а кај 2,0 % сува алвеола.

Дополнително, болката и едемот беа поизразени во ТХА групата, а просечниот скор на задоволство беше најнизок. Овие резултати сугерираат дека ТХА треба да се разгледува првенствено како сигурен антифибринолитички агенс за контрола на крвавење, додека PRF и хитозан покажуваат дополнителни биолошки предности.

5.3. Споредба на резултатите со студиите за хитозан

Хитозанот во нашето истражување се издвои како локален хемостатски агенс со најбрзо постигнување на хемостаза. Просечното време до хемостаза во хитозанската група изнесуваше 1,2 ± 0,1 минути, што беше статистички значајно пократко од PRF и ТХА. Овој резултат претставува еден од најважните наоди во студијата и укажува дека хитозанот е особено корисен кога примарната клиничка цел е брзо запирање на постекстракциското крвавење кај пациенти на антитромбоцитна терапија.

Овие резултати се во согласност со Sinha и соработниците, кои при примена на *axiostat* кај кардиолошки пациенти на антитромбоцитна терапија пријавиле просечно време на хемостаза од околу 1,5 минути. Во нашето истражување просечното време беше уште пократко, што дополнително ја потврдува ефикасноста на хитозанската преврска. Rajendra и соработниците, споредувајќи PRF и *axiostat* кај кардиолошки пациенти на антитромбоцитна терапија, покажале дека хитозанот обезбедува побрза хемостаза од PRF. Истиот тренд е јасно потврден и во нашата студија, каде хитозанот имаше значајно пократко време до хемостаза од PRF.

Sarkar и соработниците исто така пријавиле дека хитозанот обезбедува побрзо запирање на крвавењето во споредба со PRF, додека PRF има поволни ефекти врз заздравувањето. Овој заклучок речиси целосно се совпаѓа со нашите резултати. Хитозанот во нашата студија покажа најбрза локална хемостаза, но PRF даде подобар *Healing Score* и најдобри резултати во однос на болката, едемот и задоволството.

Механистичкото објаснување за супериорната брзина на хемостаза со хитозан е поддржано од Pogorielov и соработниците, кои покажале дека хитозан-обложената газа директно интерагира со крвните клетки, ја стимулира адхезијата и активацијата на тромбоцитите и овозможува брзо формирање на стабилен коагулум. Fan и соработниците дополнително објаснуваат дека позитивно наелектризираната структура на хитозанот овозможува електростатска интеракција со негативно наелектризираните мембрани на еритроцитите и тромбоцитите, што ја објаснува неговата способност за брза хемостаза независно од класичната коагулациона каскада.

Franco и соработниците во својот преглед заклучуваат дека хитозанот е безбеден и ефикасен локален хемостатски агенс кај пациенти на антикоагулантна или антитромбоцитна терапија. Gheorghiță и соработниците истакнуваат дека хитозанот, покрај хемостатската активност, поседува биокомпатибилност, биоразградливост, антимикробни својства и потенцијал за стимулирање на заздравувањето. Minervini и соработниците во мета-анализата од 2024 година дополнително потврдуваат дека

хитозанските локални хемостатски средства значително го скратуваат времето до хемостаза и имаат поволен безбедносен профил.

Во литературата, Malmquist и Kumar покажале дека *HemCon Dental Dressing* доведува до побрза хемостаза од конвенционалните методи. Kale и соработниците пријавиле 53 секунди до хемостаза во хитозанската група во споредба со 918 секунди во контролната група. Sharma и соработниците пријавиле просечно време од 1,13 минути кај хитозан, што е речиси идентично со нашите 1,2 минути. Radhakrishna и соработниците исто така покажале значајно пократко време на хемостаза со хитозан, а нивните резултати се блиски до нашите. Овие наоди ја потврдуваат репродуцибилноста на ефектот на хитозанот во различни клинички услови.

Shen и соработниците покажале дека хитозанот го зголемува ослободувањето на фактори на раст од тромбоцитите, Cunha-Reis и соработниците ја истакнуваат клеточната адхезија и антибактерискиот потенцијал на хитозанските материјали, а Azargoon и соработниците покажале дека *HemCon Dental Dressing* е ефикасен во хемостазата и заздравувањето во животински модели. Овие експериментални наоди обезбедуваат биолошка основа за клиничките резултати од нашето истражување.

Во нашата студија, хитозанот имаше и поволен постоперативен профил: едем беше регистриран само кај 4,0 %, хематом кај 4,0 %, а нормално заздравување кај 38,0 % од пациентите. Иако PRF беше супериорен во заздравувањето, хитозанот беше значително подобар од TXA во однос на локалниот постоперативен тек. Просечниот скор на задоволство изнесуваше 4,2, што покажува високо прифаќање на третманот од страна на пациентите. Овие резултати ја потврдуваат улогата на хитозанот како брз, сигурен и клинички вреден локален хемостатски биоматеријал.

5.4. Споредба на резултатите со студиите за PRF

PRF во нашето истражување покажа најизразен позитивен ефект врз постоперативното заздравување, болката, едемот и задоволството на пациентите. Иако времето до хемостаза во PRF групата изнесуваше 2,7 ± 0,3 минути и беше подолго од хитозанот, резултатите јасно покажаа дека PRF е супериорен во параметрите кои го одразуваат квалитетот на постоперативниот тек.

Биолошката основа на овие резултати е во согласност со Miron и соработниците, кои го опишуваат PRF како автологен фибрински матрикс богат со тромбоцити, леукоцити и фактори на раст. Постепеното ослободување на PDGF, TGF-β, VEGF и други биолошки медијатори ја стимулира ангиогенезата, клеточната миграција, пролиферацијата и регенерацијата на ткивата. Ваквиот механизам објаснува зошто PRF во нашата студија не беше најбрз во хемостазата, но беше најдобар во заздравувањето.

Larik и соработниците покажале дека PRF има висока клиничка успешност во контролата на крвавењето и споредлив ефект со TXA. Kuyak и соработниците покажале

дека PRF овозможува сигурна локална хемостаза кај пациенти кои примаат инхибитори на фактор Xa, без потреба од прекин на антикоагулантната терапија. Katz и соработниците во систематски преглед заклучиле дека PRF е безбеден локален хемостатик кај пациенти на антитромбоцитна или антикоагулантна терапија, но дека неговата најголема предност е во подобрувањето на заздравувањето. Овие заклучоци целосно се потврдуваат во нашето истражување.

На седмиот ден, нормално заздравување беше регистрирано кај 98,0 % од пациентите во PRF групата, што претставува најдобар резултат меѓу сите испитувани групи. За споредба, нормално заздравување беше регистрирано кај 38,0 % од пациентите третирани со хитозан и кај 0,0 % од пациентите третирани со TXA. Оваа значајна разлика укажува дека PRF има изразено регенеративно дејство и дека неговата клиничка вредност го надминува само хемостатскиот ефект.

Во однос на болката, PRF групата покажа најповолен резултат. На првиот ден, 34,0 % од пациентите беа без болка, а 50,0 % имаа лесна болка. На третиот ден, 64,0 % беа без болка, а на седмиот ден сите пациенти во PRF групата беа без болка. Овие резултати се во согласност со Özgül и соработниците, кои покажале дека PRF го намалува постоперативниот едем и придонесува за подобар постоперативен тек, како и со Chmielewski, Pilloni и Adamska, кои во систематски преглед за A-PRF+ покажале намалување на болката, едемот и потребата од аналгетици.

Cetira Filho и соработниците и Wang и соработниците во своите мета-анализи покажуваат дека PRF го подобрува заздравувањето на меките ткива, ја намалува постоперативната болка и го намалува ризикот од компликации по дентални екстракции. Hajibagheri и соработниците во понова мета-анализа исто така заклучуваат дека PRF го подобрува заздравувањето, ја намалува болката и го редуцира ризикот од алвеоларен остеитис. Нашите резултати се во целосна согласност со овие современи мета-анализи.

Особено силен аргумент во прилог на PRF во нашата студија е отсуството на едем кај сите пациенти во оваа група. Едем беше регистриран кај 22,0 % од TXA групата и кај 4,0 % од хитозанската група, додека кај PRF не беше регистриран ниту еден случај. Ова укажува на изразено антиинфламаторно и регенеративно дејство на PRF. Покрај тоа, сите пациенти третирани со PRF беа многу задоволни од третманот, што ја потврдува неговата клиничка вредност не само од аспект на објективните параметри, туку и од аспект на субјективното искуство на пациентот.

Во споредба со de Jesus и соработниците, кои покажале дека хитозанот може да го подобри заздравувањето на оралната мукоза преку ангиогенеза и формирање на гранулационо ткиво, нашите резултати покажуваат дека PRF има уште поизразен клинички ефект врз нормализацијата на заздравувањето во постекстракционата алвеола. Овој резултат не ја намалува вредноста на хитозанот, туку укажува дека PRF е биолошки посилен регенеративен материјал.

Сумирано, PRF во нашето истражување се издвојува како најповолен материјал кога се анализираат параметрите на заздравување, болка, едем и задоволство. Овој резултат е во согласност со Miron, Larik, Kyyak, Katz, Özgül, Chmielewski, Cetira Filho, Wang и Hajibagheri и ја потврдува улогата на PRF како сигурен хемостатски и изразено регенеративен биоматеријал во оралната хирургија.

5.5. Компаративна анализа на PRF, хитозан и TXA

Компаративната анализа на резултатите покажува дека трите испитувани локални хемостатски методи имаат различни, но клинички важни предности. TXA обезбеди најдобра рана контрола на крвавењето, хитозанот обезбеди најкратко време до хемостаза, додека PRF обезбеди најдобро заздравување и најповолен постоперативен тек. Ова значи дека не постои еден материјал кој е апсолутно супериорен во сите параметри, туку изборот треба да биде воден од примарната клиничка цел.

Оваа распределба на резултатите е во согласност со Mahardawi и соработниците, кои во мрежна мета-анализа покажале дека TXA значајно го намалува ризикот од постоперативно крвавење, хитозанот обезбедува најкратко време до хемостаза, а PRF има дополнителни придобивки во заздравувањето и намалувањето на постоперативните симптоми. Minervini и соработниците ја потврдуваат вредноста на хитозанот како брз хемостатски материјал, додека Wang, Cetira Filho, Chmielewski и Hajibagheri ја потврдуваат регенеративната супериорност на PRF.

Компаративните студии на Rajendra и Sarkar се особено важни бидејќи директно ги споредуваат PRF и хитозанот. И двете студии покажуваат дека хитозанот е побрз во постигнување на хемостаза, додека PRF има подобар ефект врз заздравувањето. Нашите резултати целосно ја потврдуваат оваа поделба: хитозанот имаше просечно време до хемостаза од 1,2 минути, додека PRF имаше најдобар *Healing Score*, најмала болка, отсуство на едем и највисоко задоволство.

Од клинички аспект, TXA останува едноставен, достапен и сигурен антифибринолитички метод за контрола на раното крвавење. Хитозанот е најсоодветен избор кога е потребно најбрзо воспоставување на локална хемостаза. PRF е најдобар избор кога покрај хемостазата е важна и регенерацијата, намалувањето на болката, редукцијата на едемот и подобрувањето на квалитетот на постоперативното закрепнување.

Оригиналниот научен придонес на ова истражување се состои во тоа што истовремено ги споредува трите локални хемостатски пристапи кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија, анализирајќи не само крвавење и време до хемостаза, туку и *Healing Score*, болка, едем, хематом и задоволство на пациентите. Овој мултидимензионален пристап овозможува попрецизна клиничка проценка и придонесува кон развој на индивидуализиран третмански протокол.

Севкупно, резултатите од нашето истражување ја поддржуваат современата клиничка препорака дека денталните екстракции кај пациенти на антитромбоцитна терапија можат безбедно да се изведуваат без прекин на терапијата, доколку се применат соодветни локални хемостатски мерки. ТХА, хитозанот и PRF се безбедни и ефикасни, но нивната оптимална примена зависи од клиничката цел: контрола на рано крварење, брза хемостаза или подобрување на регенерацијата и постоперативниот комфор.

Врз основа на добиените резултати од ова истражување беше извршена евалуација на поставените работни хипотези.

Нулта хипотеза (H0): *Нема значајна разлика во хемостатската ефикасност, времето на крварење и регенеративниот ефект на хируршките рани при употребата на транексамична киселина (ТХА), фибрин богат со тромбоцити (PRF) и хитозан поединечно.*

H0 се отфрла, бидејќи добиените резултати покажаа статистички значајни разлики помеѓу испитуваните групи. Хитозанот обезбеди најкратко време потребно за постигнување на локална хемостаза, додека PRF покажа супериорни резултати во однос на заздравувањето на постекстракционата рана, намалувањето на постоперативната болка и едемот.

Прва работна хипотеза (H1): *Транексамична киселина, фибрин богат со тромбоцити и хитозанот значително се разликуваат во нивната хемостатска ефикасност и постоперативните резултати на заздравување кај пациенти на антитромбоцитна терапија кои подлежат на вадење заби, при што еден или повеќе агенси се поефикасни од другите.*

H1 се прифаќа, бидејќи резултатите потврдија постоење на статистички значајни разлики помеѓу испитуваните локални хемостатски агенси. Хитозанот покажа најизразен хемостатски ефект, додека PRF покажа најдобар регенеративен потенцијал и најповолен постоперативен клинички тек.

Втора работна хипотеза (H2): *Комбинацијата на транексамична киселина (ТХА) и фибрин богат со тромбоцити (PRF) ќе има синергистички ефект, што ќе доведе до подобрена хемостаза и побрзо заздравување во споредба со хитозан и секој агенс поединечно.*

Со оглед на тоа дека во ова истражување не беше формирана посебна експериментална група во која беше применета комбинација на ТХА и PRF, **оваа хипотеза не можеше директно да биде потврдена или отфрлена**. Сепак, добиените резултати покажаа дека и двата агенси поединечно обезбедуваат значајни клинички придобивки, при што транексамичната киселина обезбедува сигурна стабилизација на коагулумот, а PRF значително го подобрува процесот на ткивна регенерација и заздравување.

Трета работна хипотеза (H3): *Пациентите третирани со фибрин богат со тромбоцити (PRF) ќе пријават значително пониски нивоа на болка и оток во постоперативниот период, во споредба со оние третирани со транексамична киселина (TXA) и хитозан.*

H3 се прифаќа, бидејќи пациентите од PRF групата имаа најнизок интензитет на постоперативна болка, целосно или речиси целосно отсуство на едем и најдобри резултати во однос на заздравувањето на постекстракционата алвеола.

Четврта работна хипотеза (H4): *Пациентите кои добиле хитозан ќе пријават повисоко ниво на задоволство со целокупниот процес на заздравување и постоперативната нега во споредба со оние третирани со транексамична киселина (TXA) и фибрин богат со тромбоцити (PRF).*

H4 делумно се отфрла, бидејќи, иако пациентите третирани со хитозан покажаа одлични резултати во однос на брзината на постигнување на локална хемостаза, највисоко ниво на задоволство од третманот беше регистрирано кај пациентите третирани со PRF, што најверојатно се должи на подоброто заздравување на раната, помалиот интензитет на болка и минималната појава на постоперативен едем.

Сумирано, резултатите од оваа докторска дисертација доведоа до **отфрлање на нултата хипотеза (H0)**, **прифаќање на H1 и H3**, **неможност за директна евалуација на H2 поради дизајнот на студијата**, како и **делумно отфрлање на H4**, бидејќи највисоко ниво на задоволство беше забележано кај пациентите третирани со PRF, а не кај пациентите третирани со хитозан.

6. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ

Предност на оваа докторска дисертација претставува проспективниот компаративен дизајн и директната споредба на три различни современи локални хемостатски агенси кај релативно голем број пациенти на хронична антитромбоцитна терапија. За разлика од најголемиот дел од достапната литература, каде што најчесто се анализира еден локален хемостатски агенс или се врши споредба со конвенционални методи на локална хемостаза, ова истражување овозможува директна евалуација на релативната ефикасност на транексамичната киселина, хитозанот и PRF во идентични клинички услови. Одредено ограничување на студијата претставува фактот што таа е спроведена во еден клинички центар и со ограничен период на постоперативно следење. Дополнително ограничување претставува фактот што не беше анализирана комбинираната примена на различни локални хемостатски агенси, што отвора можност за идни мултицентрични истражувања со подолгорочна евалуација на резултатите.

Практичното клиничко значење на добиените резултати се состои во можноста за безбедно изведување на дентални екстракции кај пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија, без потреба од нејзино рутинско прекинување. Во зависност од клиничката состојба и терапевтската цел, изборот на локален хемостатски агенс може да биде индивидуализиран: хитозанот претставува оптимален избор кога е потребно најбрзо постигнување на локална хемостаза, транексамичната киселина обезбедува сигурна антифибринолитичка заштита и стабилизација на коагулумот, додека PRF, покрај сигурната контрола на крвавењето, обезбедува значајни регенеративни придобивки и може да биде особено корисен кај пациенти со компромитирано заздравување на раните.

Сумирано, резултатите од ова истражување не само што ги потврдуваат досегашните научни сознанија, туку и го пополнуваат постоечкиот јаз во литературата преку директна компаративна анализа на транексамичната киселина, хитозанот и PRF кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија. Добиените наоди дополнително ја зајакнуваат современата клиничка парадигма дека континуирањето на антитромбоцитната терапија, во комбинација со примена на соодветни локални хемостатски средства, претставува безбеден, ефикасен и научно оправдан пристап во современата орална хирургија и може да придонесе кон унапредување на квалитетот, безбедноста и предвидливоста на орално-хируршкиот третман.

И покрај значајниот научен и клинички придонес на ова истражување, потребни се дополнителни проспективни, рандомизирани и мултицентрични клинички студии со поголем број испитаници. Особен интерес претставува испитувањето на ефикасноста на транексамичната киселина, хитозанот и PRF кај пациенти кои примаат двојна антитромбоцитна терапија и директни орални антикоагуланси (DOAC). Идните истражувања треба да бидат насочени и кон проценка на потенцијалниот синергистички

ефект од комбинираната примена на различни локални хемостатски и регенеративни биоматеријали, особено комбинацијата на транексамична киселина и PRF. Воедно, понатамошните истражувања треба да опфатат и молекуларни и хистолошки анализи на процесите на ангиогенеза, воспаление и ткивна регенерација. Ваквите истражувања ќе придонесат кон развој на докази-базирани клинички протоколи и воспоставување на прецизни препораки за избор на оптимален локален хемостатски агенс кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија.

7. ЗАКЛУЧОК

Врз основа на резултатите добиени од ова проспективно компаративно клиничко истражување може да се изведат следните заклучоци:

1. Локалната примена на транексамична киселина, хитозан и фибрин богат со тромбоцити (PRF) овозможува безбедно и ефикасно изведување на дентални екстракции кај пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија, без потреба од нејзино рутинско прекинување.
2. Хитозанот покажа најизразен локален хемостатски ефект, со статистички значајно најкратко време потребно за постигнување на хемостаза, што го прави особено погоден за ситуации во кои е потребна брза и сигурна контрола на крвавењето.
3. Транексамичната киселина обезбеди сигурна стабилизација на формираниот коагулум и ефикасна превенција на постоперативното крвавење, претставувајќи едноставна, достапна и клинички оправдана локална антифибринолитичка терапија.
4. Иако PRF не покажа најкратко време за постигнување на локална хемостаза, тој обезбеди сигурна контрола на крвавењето и покажа најизразен регенеративен потенцијал, со најдобри резултати во однос на заздравувањето на постекстракционата алвеола, намалувањето на постоперативната болка и едемот, како и највисоко ниво на задоволство кај пациентите.
5. Како автологен биоматеријал богат со тромбоцити, леукоцити и фактори на раст, PRF претставува особено вредна терапевтска опција не само кај пациенти на антитромбоцитна терапија, туку и кај пациенти со компромитирано заздравување на раните, особено кај пациенти со дијабетес мелитус и други хронични системски заболувања.
6. Резултатите од оваа докторска дисертација го потврдуваат современиот концепт дека ризикот од сериозни тромбоемболиски компликации поврзани со прекинот на антитромбоцитната терапија е поголем од ризикот од постекстракциско крвавење, доколку се применат соодветни локални хемостатски мерки.
7. Ова истражување претставува еден од ретките директни компаративни клинички анализи на транексамичната киселина, хитозанот и PRF кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија и претставува научен придонес кон подобрување на современите протоколи за локална хемостаза во оралната хирургија.

8. СПИСОК НА КО РИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1.Hupp JR, Ellis E III, Tucker MR, editors. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 8th ed. St. Louis (MO): Elsevier; 2024

2. Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, editors. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd ed. Shelton, CT: People's Medical Publishing House; 2012

3. Lee JS, Kim MK, Kang SH. Effect of warfarin discontinuation on the incidence of postoperative bleeding in tooth extraction. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020;46(4):228-234. doi:10.5125/jkaoms.2020.46.4.228.

4. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007;19(1):117-128. doi:10.1016/j.coms.2006.11.013.

5. Martinowitz U et al. Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990;70(3):274-277. doi:10.1016/0030-4220(90)90139-J.

6. Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ. Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. J Can Dent Assoc. 2007;73(1):77-83.

7. Handschel J et al. Complications after oral surgery in patients with congenital or drug-induced bleeding disorders. In Vivo. 2011;25(2):283-286.

8. Lieberman BL et al. Control of life-threatening head and neck hemorrhage after dental extractions: a case report. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68(9):2311-2319. doi:10.1016/j.joms.2010.02.041.

9. Kämmerer PW et al. Oral surgery during therapy with anticoagulants—a systematic review. Clin Oral Investig. 2015;19(2):171-180. doi:10.1007/s00784-014-1341-3.

10. Römer P, Deschner J, Daubländer M, et al. Bleeding disorders in implant dentistry: a narrative review and a treatment guide. Int J Implant Dent. 2022;8(1):20. doi:10.1186/s40729-022-00418-2.

11. Wahl MJ et al. Anticoagulants are dental friendly. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(2):103-106. doi:10.1016/j.oooo.2017.11.006.

12. Ramström G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blombäck M, Älander 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. doi:10.1016/S0278-2391(10)80291-5.

13. Szumita RP, Szumita PM, editors. *Hemostasis in Dentistry*. Cham: Springer International Publishing; 2018. doi:10.1007/978-3-319-71240-6.

14. Sabiston DC, Townsend CM. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.

15. Shuman MA. Endothelial cell structure and function. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1995. p. 1552-1565.

16. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:130. doi:10.1186/s12872-015-0124-z.

17. . Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. Int J Biochem Cell Biol. 2002;34(12):1508-1512. doi:10.1016/S1357-2725(02)00075-4.

18. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2006.19. Leong M, Phillips LG. Wound healing. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 151-177.

19. Leong M, Phillips LG. Wound healing. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. p. 151-177.

20. Stucki-McCormick SU, Santiago P. The metabolic and physiologic aspects of wound healing. In: Hudson JW, editor. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America: Wound Healing*. Vol. 8. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 467-476.

21.Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. Handb Exp Pharmacol. 2012;210:3-22. doi:10.1007/978-3-642-29423-5_1.

22. Calverley DCT, Christiane D. Platelet structure and function in hemostasis and thrombosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al., editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol. 1. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

23.Lowenberg EC, Meijers JCM, Levi M. Platelet-vessel wall interaction in health and disease. Neth J Med. 2010;68(6):242-251.

24. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. Blood Rev. 2011;25(4):155-167. doi:10.1016/j.blre.2011.03.002.

25. Heemskerk JWM, Mattheij NJA, Cosemans JMEM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. J Thromb Haemost. 2013;11(1):2-16. doi:10.1111/jth.12045.

26. Clemetson KJ. Platelets and primary haemostasis. Thromb Res. 2012;129(3):220-224. doi:10.1016/j.thromres.2011.11.036.

27. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med. 2013;368(22):2113-2124. doi:10.1056/NEJMra1206531.

28. Williams CD, Chan AT, Elman MR, Kristensen AH, Miser WF, Pignone MP, et al. Aspirin use among adults in the U.S.: results of a national survey. Am J Prev Med. 2015;48(5):501-508. doi:10.1016/j.amepre.2014.11.004.

29. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: insights from the NCDR PINNACLE Registry. JAMA Cardiol. 2016;1(1):55-62. doi:10.1001/jamacardio.2015.0374.

30.Siller-Matula JM, Krumphuber J, Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. Br J Pharmacol. 2010;159(3):502-517. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00552.x.

31. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e89S-e119S. doi:10.1378/chest.11-2293.

32. Packard KA, Campbell JA, Knezevich JT, Davis EM. Emerging antiplatelet therapy for coronary artery disease and acute coronary syndrome. Pharmacotherapy. 2012;32(3):244-273. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01051.x.

33. Airee A, Draper HM, Finks SW. Aspirin resistance: disparities and clinical implications. Pharmacotherapy. 2008;28(8):999-1018. doi:10.1592/phco.28.8.999.

34. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. Circulation. 2011;123(7):768-778. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.963843.

35. Patrono C, Rocca B. Aspirin, 110 years later. J Thromb Haemost. 2009;7(Suppl 1):258-261. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03383.x.

36.Nowak MM, Brundhofer B, Gibaldi M. Rectal absorption from aspirin suppositories in children and adults. Pediatrics. 1974;54(1):23-26.

37. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KAA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2010;363(10):930-942. doi:10.1056/NEJMoa0909475.

38. Loualidi A, Bredie SJ, Janssen MCH. Indications of combined vitamin K antagonists and aspirin therapy. J Thromb Thrombolysis. 2009;27(4):421-429. doi:10.1007/s11239-008-0244-0.

39. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S. doi:10.1378/chest.11-2298.

40. Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy. Gastroenterol Clin North Am. 2009;38(2):289-303. doi:10.1016/j.gtc.2009.03.003.

41. Cattaneo M. New P2Y12 inhibitors. Circulation. 2010;121(1):171-179. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853523.

42. Reinhart KM, White CM, Baker WL. Prasugrel: a critical comparison with clopidogrel. Pharmacotherapy. 2009;29(12):1441-1451. doi:10.1592/phco.29.12.1441.

43. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. Lancet. 2015;386(9990):281-291. doi:10.1016/S0140-6736(15)60243-4.

44. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. Pharmacotherapy. 2014;34(10):1077-1090. doi:10.1002/phar.1477.

45. KENGREAL™ (cangrelor) for injection [package insert]. Parsippany, NJ: The Medicines Company; 2015. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204958lbl.pdf.

46. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med. 2010;35(1):64-101. doi:10.1097/AAP.0b013e3181c15c70.

47. . Crouch MA, Nappi JM, Cheang KI. Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndrome. Ann Pharmacother. 2003;37(6):860-875. doi:10.1345/aph.1C365.

48. Atwater BD, Roe MT, Mahaffey KW. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a review and guide to patient selection. Drugs. 2005;65(3):313-324. doi:10.2165/00003495-200565030-00003.

49.Frampton JE. Vorapaxar: a review of its use in the long-term secondary prevention of atherothrombotic events. Drugs. 2015;75(7):797-808. doi:10.1007/s40265-015-0397-0.

50. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2014;130(25):2354-2394. doi:10.1161/CIR.0000000000000133.

51. Jacoby D, Mohler ER III. Drug treatment of intermittent claudication. Drugs. 2004;64(15):1657-1670. doi:10.2165/00003495-200464150-00003.

52.Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359(12):1238-1251. doi:10.1056/NEJMoa0805002.

53.De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. Br J Haematol. 2004;127(5):491-500. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05220.x.

54. Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. Blood Rev. 2009;23(5):191-197. doi:10.1016/j.blre.2009.03.001.

55. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. Am J Clin Dermatol. 2009;10(2):73-86. doi:10.2165/00128071-200910020-00001.

56. da Rosa RS, Garcia RC, Cury AA, Faot F. Management of the oral manifestations of senile purpura in an edentulous patient: a case report. Spec Care Dentist. 2011;31(3):111-113. doi:10.1111/j.1754-4505.2011.00191.x.

57. Ogle OE, Swantek J, Kamoh A. Hemostatic agents. Dent Clin North Am. 2011;55(3):433-439. doi:10.1016/j.cden.2011.02.001.

58. Ruangchainicom N, Mahardawi B, Sakdejayont W. Topical hemostatic agents from an oral-surgery perspective. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2021;33(3):249-255. doi:10.1016/j.ajoms.2020.11.007.

59. Mahardawi B, Jiaranuchart S, Arunjaroensuk S, Tompkins KA, Somboonsavatdee A, Pimkhaokham A. The effect of different hemostatic agents following dental extraction in patients under oral antithrombotic therapy: a network meta-analysis. Sci Rep. 2023;13(1):11394. doi:10.1038/s41598-023-38429-5.

60. Ockerman A, Vanassche T, Garip M, Vandenbriele C, Engelen MM, Martens J, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. Thromb J. 2021;19(1):54. doi:10.1186/s12959-021-00303-9.

61. Engelen ET, Schutgens REG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. Cochrane Database Syst Rev. 2018;7:CD012293. doi:10.1002/14651858.CD012293.pub2.

62. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(3):e56-e60. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.011.63

63. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(3):e37-e44. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.008.

64. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic

features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(3):e45-e50. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.009.

65. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. Clin Oral Investig. 2016;20(9):2353-2360. doi:10.1007/s00784-016-1719-1.

66. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(3):e51-e55. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.010.

67. Miron RJ, Choukroun J. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2017. doi:10.1002/9781119406807.

68. Canellas JVS, Medeiros PJD, Figueredo CMS, Fischer RG, Ritto FG. Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2019;48(3):395-414. doi:10.1016/j.ijom.2018.07.007

69. Barnard J, Millner R. A review of topical hemostatic agents for use in cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009;88(4):1377-1383. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.02.092.

70. Gustafson SB, Fulkerson P, Bildfell R, Aguilera L, Hazzard TM. Chitosan dressing provides hemostasis in swine femoral arterial injury model. Prehosp Emerg Care. 2007;11(2):172-178. doi:10.1080/10903120701205034.

71. Malmquist JP, Clemens SC, Oien HJ, Wilson SL. Hemostasis of oral surgery wounds with the HemCon Dental Dressing. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(6):1177-1183. doi:10.1016/j.joms.2007.12.023.

72. Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES, Kessler HP, He J, Spears R. Assessment of hemostatic efficacy and osseous wound healing using HemCon Dental Dressing. J Endod. 2011;37(6):807-811. doi:10.1016/j.joen.2011.02.017.

73. Waibel KH, Haney B, Moore M, Whisman B, Gomez R. Safety of chitosan bandages in shellfish allergic patients. Mil Med. 2011;176(10):1153-1156. doi:10.7205/MILMED-D-10-00432.

74. Wahl MJ. Perioperative management of dental patients on antiplatelet medications. In: Szumita RP, Szumita PM, editors. *Hemostasis in Dentistry*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 125-135. doi:10.1007/978-3-319-71240-6_12.

75. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ, for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S-47S. doi:10.1378/chest.11-2295

76. Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M. Exodontia and antiplatelet therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(10):2063-2066. doi:10.1016/j.joms.2008.06.027.

77. Varghese KG, Manoharan S, Sadhanandan M. Evaluation of bleeding following dental extraction in patients on long-term antiplatelet therapy: a clinical trial. Indian J Dent Res. 2015;26(3):252-255. doi:10.4103/0970-9290.162872.

78. Eapen BV, Baig MF, Avinash S. An assessment of the incidence of prolonged postoperative bleeding after dental extraction among patients on uninterrupted low-dose aspirin therapy and to evaluate the need to stop such medication prior to dental extraction. J Maxillofac Oral Surg. 2017;16(1):48-52. doi:10.1007/s12663-016-0912-8.

79. Omar HR, Socias SM, Powless RA, Sprenker C, Karlnoski R, Mangar D, et al. Clopidogrel is not associated with increased bleeding complications after full-mouth extraction: a retrospective study. J Am Dent Assoc. 2015;146(5):303-309. doi:10.1016/j.adaj.2015.01.006.

80. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. Am J Cardiol. 2011;108(7):964-967. doi:10.1016/j.amjcard.2011.05.025.

81. Lu SY, Tsai CY, Lin LH, Lu SN. Dental extraction without stopping single or dual antiplatelet therapy: results of a retrospective cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016;45(10):1293-1298. doi:10.1016/j.ijom.2016.04.014.

82. Bajkin BV, Bajkin IA, Petrović BB. The effects of combined oral anticoagulant-aspirin therapy in patients undergoing tooth extractions. J Am Dent Assoc. 2012;143(7):771-776. doi:10.14219/jada.archive.2012.0262.

83. Zhao B, Wang P, Dong Y, Zhu Y. Should aspirin be stopped before tooth extraction? A meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(5):522-530. doi:10.1016/j.oooo.2015.01.019.

84. Wahl MJ. Dental surgery and antiplatelet agents: bleed or die. Am J Med. 2014;127(4):260-267. doi:10.1016/j.amjmed.2013.11.018.

85. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? J Am Dent Assoc. 2000;131(3):331-335. doi:10.14219/jada.archive.2000.0176.

86. Valerin MA, Brennan MT, Noll JL, Napeñas JJ, Kent ML, Fox PC, et al. Relationship between aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions in a healthy population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102(3):326-331. doi:10.1016/j.tripleo.2005.09.020.

87. Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, Napeñas JJ, Kent ML, Fox PC, et al. Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. J Dent Res. 2008;87(8):740-744. doi:10.1177/154405910808700813.

88. Medeiros FB, de Andrade AC, Angelis GA, Conrado VCLS, Timerman L, Farsky P, et al. Bleeding evaluation during single tooth extraction in patients with coronary artery disease and acetylsalicylic acid therapy suspension: a prospective, double-blinded and randomized study. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(12):2949-2955. doi:10.1016/j.joms.2011.02.126.

89. Napeñas JJ, Hong CHL, Brennan MT, Furney SL, Lockhart PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. J Am Dent Assoc. 2009;140(6):690-695. doi:10.14219/jada.archive.2009.0252.

90. Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015;53(1):39-43. doi:10.1016/j.bjoms.2014.09.009.

91. Broekema FI, van Minnen B, Jansma J, Bos RRM. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014;52(3). doi:10.1016/j.bjoms.2013.10.013.

92. Cañigral A, Silvestre FJ, Cañigral G, Alós M, Garcia-Herraiz A, Plaza A. Evaluation of bleeding risk and measurement methods in dental patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15(6). doi:10.4317/medoral.15.e863.

93. Cardona-Tortajada F, Sainz-Gómez E, Figuerido-Garmendia J, Robles-Rayón L, Morte-Casabó A, Giner-Muñoz F, et al. Dental extractions in patients on antiplatelet therapy. A study conducted by the Oral Health Department of the Navarre Health Service (Spain). Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14(11).

94. Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. Clin Oral Implants Res. 2016;27(10):1274-1282. doi:10.1111/clr.12713.

95. Darawade DA, Kumar S, Desai K, Sharma A, Reddy P, Mishra N. Influence of aspirin on post-extraction bleeding—a clinical study. J Int Soc Prev Community Dent. 2014;4(Suppl 1). doi:10.4103/2231-0762.144597.

96. Dézsi BB, Koritsánszky L, Braunitzer G, Hangyási DB, Csókay A, Varga G, et al. Prasugrel versus clopidogrel: a comparative examination of local bleeding after dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(10):1894-1900. doi:10.1016/j.joms.2015.04.008.

97. Duygu G, Ozcakir-Tomruk C, Guler N, Sencift K. Assessment of effects of antiplatelet drugs on bleeding risk after teeth extractions. Biotechnol Biotechnol Equip. 2010;24(3):2040-2043. doi:10.2478/V10133-010-0050-9.

98. Flanagan D. Tranexamic acid tamponade to control postoperative surgical hemorrhage. J Oral Implantol. 2015;41(3). doi:10.1563/AAID-JOI-D-13-00107.

99. Garnier J, Truchot F, Quero J, Meunier B, Folliguet M, Pellen-Mussi P. 218 tooth extractions in patients taking platelet aggregation inhibitors. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2007;108(5):407-410. doi:10.1016/j.stomax.2007.07.006.

100. Hanken H, Tieck F, Kluwe L, Smeets R, Heiland M, Precht C, et al. Lack of evidence for increased postoperative bleeding risk for dental osteotomy with continued aspirin therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(1):17-19. doi:10.1016/j.oooo.2014.08.017.

101. Hemelik M, Wahl G, Kessler B. Tooth extraction under medication with acetylsalicylic acid. Mund Kiefer Gesichtschir. 2006;10(1):3-6. doi:10.1007/s10006-005-0013-8.

102. Hepsö HU, Lökken P, Björnson GHC. Double-blind crossover study of the effect of acetylsalicylic acid on bleeding and post-operative course after bilateral oral surgery. Eur J Clin Pharmacol. 1976;10(3):217-225.doi:10.1007/BF00561370.

103. Jimson S, Amaldhas J, Jimson S, Kannan I, Parthiban J. Assessment of bleeding during minor oral surgical procedures and extraction in patients on anticoagulant therapy. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7(Suppl1):S134-S137.doi:10.4103/0975-7406.155894.

104. Kale TP, Singh AK, Kotrashetti SM, Kapoor A. Effectiveness of HemCon Dental Dressing versus conventional methods of haemostasis in 40 patients on oral antiplatelet drugs. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012;12(3):330-335.doi:10.12816/0003158.

105. Lemkin SR, Billesdon JE, Davee JS, et al. Aspirin-induced oral bleeding: correction with platelet transfusion. A reminder. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974;37(4):498-501. doi:10.1016/0030-4220(74)90434-0.

106. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63(9):1262-1265. doi:10.1016/j.joms.2005.05.140.

107. McGaul T. Postoperative bleeding caused by aspirin. J Dent. 1978;6(3):207-209. doi:10.1016/0300-5712(78)90054-2.

108. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(1):51-57. doi:10.1016/j.joms.2007.08.021.

109. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk factors affecting postoperative hemorrhage after tooth extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(6):1550-1556.doi:10.1016/j.joms.2010.12.012.

110. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management for periodontal treatments in patients on oral antithrombotic therapy: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.2009;108(6):889-896.doi:10.1016/j.tripleo.2009.07.036.

111. Nooh N. The effect of aspirin on bleeding after extraction of teeth. Saudi Dent J. 2009;21(2):57-61.doi:10.1016/j.sdentj.2009.02.003.

112. Olmos-Carrasco O, Pastor-Ramos V, Espinilla-Blanco R, Infante-Cossío P, García-Perla A, Aguilar-Salvatierra A, et al. Hemorrhagic complications of dental extractions in 181 patients undergoing double antiplatelet therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(2):203-210. doi:10.1016/j.joms.2014.09.024.

113. Park MW, Her SH, Kwon JB, Lee JB, Choi MS, Cho JS, et al. Safety of dental extractions in coronary drug-eluting stenting patients without stopping multiple antiplatelet agents. Clin Cardiol. 2012;35(4):225-230. doi:10.1002/clc.21959.

114. Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(1):93-97. doi:10.1016/j.joms.2007.06.633.

115. Pawlak DF, Itkin AB, Lapeyrolerie FM, Zweig BE. Clinical effects of aspirin and acetaminophen on hemostasis after exodontics. J Oral Surg. 1978;36(12):944-947.

116. Pereira CM, Gasparetto PF, Carneiro DS, Corrêa ME, Souza CA, de Almeida OP. Tooth extraction in patients on oral anticoagulants: prospective study conducted in 108 Brazilian patients. ISRN Dent. 2011;2011:203619. doi:10.5402/2011/203619.

117. Sadhasivam G, Bhushan S, Chiang KC, Agarwal N, Vasundhara PL. Clinical trial evaluating the risk of thromboembolic events during dental extractions. J Maxillofac Oral Surg. 2016;15(4):506-511. doi:10.1007/s12663-015-0843-9.

118. Sammartino G, Maenzi G, Miro A, Cardona F, Basile A, Riccitiello F, et al. Local delivery of the hemostatic agent tranexamic acid in chronically anticoagulated patients. J Craniofac Surg. 2012;23(6). doi:10.1097/SCS.0b013e31825e8e84.

119. Sánchez-Palomino P, Sánchez-Cobo P, Rodriguez-Archilla A, Barea-Gámiz J, Oñate-Sánchez RE, Serrera-Figallo MA, et al. Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015;20(5). doi:10.4317/medoral.20560.

120. Shah A, Shah ST, Shah I, Rehman ZU. Post extraction bleeding associated with long-term maintenance dose of aspirin 75-150 mg. Pak Oral Dent J. 2012;32(2):199-202.

121. Sung EC, Brar LK, Chung E, et al. Dental treatment in the cardiothoracic intensive care unit for patients with ventricular assist devices awaiting heart transplant: a case series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;118(2):194-201. doi:10.1016/j.oooo.2014.04.024.

122. Svensson R, Hallmer F, Englesson CS, Svensson PJ, Becktor JP. Treatment with local hemostatic agents and primary closure after tooth extraction in warfarin-treated patients. Swed Dent J. 2013;37(2):71-77.

123. Thomason JM, Seymour RA, Murphy P, Brigham KM, Strandvik GF. Aspirin-induced post-gingivectomy haemorrhage: a timely reminder. J Clin Periodontol. 1997;24(2):136-138. doi:10.1111/j.1600-051X.1997.tb00484.x.

124. Wahl MJ, Schmitt MM. Postextraction bleeding in a patient taking antithrombotics: report of a case. Gen Dent. 2016;64(3):60-63.

125. Zirk M, Fienitz T, Edel R, Kreppel M, Rothamel D, Zöller JE, et al. Prevention of postoperative bleeding in hemostatic compromised patients using native porcine collagen fleeces: retrospective study of a consecutive case series. Oral Maxillofac Surg. 2016;20(3):249-254. doi:10.1007/s10006-016-0560-2.

126. García Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. BMJ. 2011;343:d4094. doi:10.1136/bmj.d4094.

127. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. Neurology. 2011;76(8):740-746. doi:10.1212/WNL.0b013e31820d62b5.

128. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol. 2005;62(8):1217-1220. doi:10.1001/archneur.62.8.1217.

129. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled trial. Br J Anaesth. 2010;104(3):305-312. doi:10.1093/bja/aep376.

130. Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after

elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled STRATAGEM trial. Br J Anaesth. 2011;107(6):899-910. doi:10.1093/bja/aer363.

131. Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, Khoury JC, Moomaw CJ, Adeoye O, et al. Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence. Stroke. 2011;42(9):2509-2514. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611905.

132. Guo Y, Wang Y, Zhao X, et al. Recent advances in the medical applications of hemostatic materials. Theranostics. 2023;13(1):161-184. doi:10.7150/thno.80004.

133. Franchini M, Mannucci PM. The never ending success story of tranexamic acid in acquired bleeding. Haematologica. 2020;105(5):1201-1205. doi:10.3324/haematol.2020.250720.9deri ktu mir]

134. Ripollés-de-Ramón J, Gómez-Font R, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Martínez A. Tranexamic acid gel in patients treated with oral anticoagulants undergoing dental extraction. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014;19(3):e220-e225. doi:10.4317/medoral.19384.

135. Wei Z, Liu M. The effectiveness and safety of tranexamic acid in total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of 2720 cases. Transfus Med. 2015;25(3):151-162. doi:10.1111/tme.12209.

136. Pippi R. Effectiveness of HemCon® Dental Dressing versus collagen sponge for the management of post-extraction bleeding in patients under antiplatelet therapy: a split-mouth randomized controlled study. Clin Oral Investig. 2017;21(8):2353-2361. doi:10.1007/s00784-016-2020-7.

137. Kyyak S, Jari A, Heimes D, Heider J, Kämmerer PW, et al. Platelet-rich fibrin ensures hemostasis after single-tooth removal under factor Xa inhibitors—a clinical prospective randomized split-mouth study. Clin Oral Investig. 2023;27(12):7275-7283. doi:10.1007/s00784-023-05317-3.

138.Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, Vanassche T, Belmans A, Vanhove J, et al. Tranexamic acid and bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants undergoing dental extraction: The EXTRACT-NOAC randomized clinical trial. PLoS Med. 2021;18(5):e1003601. doi:10.1371/journal.pmed.1003601

139. Guardieiro P, Santos-Paul MA, Furtado MVM, et al. Local hemostatic measures after dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy: oxidized regenerated cellulose

versus 10% tranexamic acid. Clin Oral Investig. 2023;27(10):5799-5807. doi:10.1007/s00784-023-05119-2.

140. Sharma S, Kale TP, Balihallimath LJ, Motimath A. Evaluating Effectiveness of Axiostat Hemostatic Material in Achieving Hemostasis and Healing of Extraction Wounds in Patients on Oral Antiplatelet Drugs. J Contemp Dent Pract. 2017;18(9):802-806. doi:10.5005/jp-journals-10024-2130.

141. Radhakrishna S, Shukla V, Shetty SK. Is Chitosan Dental Dressing Better Than Cotton Gauze in Achieving Hemostasis in Patients on Antithrombotics? J Oral Maxillofac Surg. 2023;81(2):224-231. doi:10.1016/j.joms.2022.10.005.

142. Shen EC, Chiu SC, Chen HL, Chiang CY. Platelet activation and growth factor release in response to chitosan. *Platelets.* 2006;17(8):572-577. doi:10.1080/09537100600739331

143. Cunha-Reis C, Ribeiro A, Carvalho A, et al. Chitosan-based biomaterials and their applications in wound healing and tissue regeneration. *Mar Drugs.* 2016;14(12):235. doi:10.3390/md14120235.

144. Agrawal D, Zaheer S, Newaskar V. Efficacy of chitosan dressing as a local haemostatic agent in the management of dental extractions in patients on antiplatelet therapy: A prospective randomized study. J Oral Biol Craniofac Res. 2025;15(6):1715-1720. doi:10.1016/j.jobcr.2025.10.012.

145. Sarkar S, Parsi K, Kaur R, Choudhary S, Sharma A, Batra P. Efficacy of Platelet Rich Fibrin versus Chitosan as a Hemostatic Agent following Dental Extraction in Patients on Antiplatelet Therapy. J Oral Biol Craniofac Res. 2019;9(4):336-339. doi:10.1016/j.jobcr.2019.06.005.

146. de Jesus LK, de Oliveira Filho RS, de Souza Silva BN, et al. Effect of chitosan on oral wound healing after tooth extraction: a randomized split-mouth clinical study. BMC Oral Health. 2023;23:742. doi:10.1186/s12903-023-03568-w.

147. Guardieiro P, de Souza AF, de Almeida Barros Mourão CF, et al. Chitosan-based hemostatic dressing versus oxidized regenerated cellulose for tooth extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy: a randomized split-mouth clinical trial. BMC Oral Health. 2023;23:856. doi:10.1186/s12903-023-03679-9.

148. Pogorielov M, Kalinkevich O, Deineka V, Garbuzova V, Solodovnik A, Kalinkevich A, et al. Haemostatic chitosan coated gauze: in vitro interaction with human blood and in-vivo effectiveness. Biomater Res. 2015;19:22. doi:10.1186/s40824-015-0044-0.

149. Rajendra A, Karthik K, Santhosh Kumar MP, et al. Comparative evaluation of platelet rich fibrin and chitosan-based Axiostat hemostatic dressing after dental extraction in cardiac patients on antiplatelet therapy. J Pharm Bioallied Sci. 2021;13(Suppl 2):S1040-S1044. doi:10.4103/jpbs.JPBS_706_20.

150. Sinha R, Sharma N, Amit A, et al. A prospective evaluation of Axiostat® chitosan dressing for achieving hemostasis after dental extraction in patients on antiplatelet therapy. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2019;120(6):551-555. doi:10.1016/j.jormas.2019.04.010.

151.Özgül Ö, Senses F, Er N, Tekin U, Tuz HH, Alkan A, et al. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. Head Face Med. 2015;11:37. doi:10.1186/s13005-015-0094-5.

152. Katz J, et al. Platelet-rich fibrin for hemostasis after oral surgical procedures in patients receiving antithrombotic therapy: A systematic review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022;123(6):e668-e675. doi:10.1016/j.jormas.2022.05.014.

153. Chmielewski K, Pilloni A, Adamska P. Advanced platelet-rich fibrin (A-PRF+) in oral surgery: a systematic review of wound healing and postoperative outcomes. BMC Oral Health. 2025;25:217. doi:10.1186/s12903-025-05517-9.

154. Mahardawi B, Jiaranuchart S, Arunjaroensuk S, Tompkins K, Somboonsavatdee A, Pimkhaokham A. Efficacy of local hemostatic agents after dental extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy: a network meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2023;52(10):973-983. doi:10.1111/jop.13464.

155. Gheorghiță LM, Moldovan H, Robu A, Bița AI, Grosu F, Antoniac A, Corneschi J, Antoniac IV, Bodog F, Băcilă CI. Chitosan-Based Hemostatic Biomaterials in Surgery and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2023;24(18):13860. doi:10.3390/ijms241813860.

156. Franco AG, de Oliveira Neto PJ, dos Santos EJL, et al. Chitosan dressings for hemostasis in oral surgery patients under antithrombotic therapy: a literature review. BMC Oral Health. 2020;20:347. doi:10.1186/s12903-020-01308-3.

157. Hajibagheri P, Basirat M, Tabari-Khomeiran Z, Asadi-Aria A. The efficacy of platelet-rich fibrin (PRF) in post-extraction hard and soft tissue healing and associated complications: a systematic review and meta-analysis of split-mouth randomized clinical trials. BMC Oral Health. 2025;25:612. doi:10.1186/s12903-025-06238-1.

158. Larik FA, Mahar JA, Memon MR, et al. Comparison of platelet-rich fibrin and tranexamic acid in the control of post-extraction bleeding: a randomized clinical study. J Oral Biol Craniofac Res. 2020;10(4):582-586. doi:10.1016/j.jobcr.2020.09.012.

159. Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, Di Blasio M, Cicciù M, Ronsivalle V. The effectiveness of chitosan as a hemostatic in dentistry in patients with antiplatelet/anticoagulant therapy: systematic review with meta-analysis. BMC Oral Health. 2024;24(1):70. doi:10.1186/s12903-023-03568-w.

160. Wang X, Xin F, Zhou S. A systematic review and meta-analysis of effect of leucocyte- and platelet-rich fibrin on dental extraction. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2024;29(6):e775-e781. doi:10.4317/medoral.26724.

161. Cetira Filho EL, Franco JMPL, Ribeiro TR, Silva PGB, Costa FWG. Does Platelet-Rich Fibrin Prevent Hemorrhagic Complications After Dental Extractions in Patients Using Oral Anticoagulant Therapy? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2021;79(11):2215-2226. doi:10.1016/j.joms.2021.07.003.

162. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. Tissue Eng Part B Rev. 2017;23(1):83-99. doi:10.1089/ten.TEB.2016.0233.

163. Fan P, Zeng Y, Zaldivar-Silva D, Agüero L, Wang S. Chitosan-Based Hemostatic Hydrogels: The Concept, Mechanism, Application, and Prospects. Molecules. 2023;28(3):1473. doi:10.3390/molecules28031473.

9. АВТОРЕЗИМЕ

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ



Катедра по орална хирургија



Анита Вели Исмаили Бимбаши

ОДРЕДУВАЊЕ НА ХЕМОСТАТСКИОТ ЕФЕКТ НА ХИТОСАН, ФИБРИН БОГАТ СО ТРОМБОЦИТИ И ТРАНЕКСАМИЧНА КИСЕЛИНА ПО ЕКСТРАКЦИЈА НА ЗАБИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЈА

Авторезиме на докторска дисертација

Скопје, 2026

1.Вовед

Почетниот дел од воведот се состоеше од појаснување на структурираноста и нацртот на содржината, според кој овој докторскиот труд е поделен на осум дела и тоа: вовед, преглед на достигнувањата во дадената научна област поврзани со предметот на истражување, образложение на работните хипотези и тези, применети научни методи и начин на работа, добиени резултати и нивно значење, примена на резултатите од истражувањето и можни насоки за понатамошни истражувања, заклучок и список на користена литература.

Понатаму беше потенцирано значењето на изборот и обработката на оваа тема која произлегува од современите достигнувања во областа на медицината, фармакологијата и стоматологијата а е поттикната од се поголемата зачестеност на пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија. Значително зголемениот број на пациенти со коронарна артериска болест, акутен коронарен синдром, поставени коронарни стентови, мозочен удар, периферна артериска болест и други кардиоваскуларни заболувања, кај кои долготрајната примена на аспирин и други антитромбоцитни лекови претставува составен дел од современите терапевтски протоколи ја оправдува потребата од подлабоки и посериозни анализи и испитувања од оваа област што впрочем е и предмет на истражување на оваа докторска дисертација.

Акцентирана беше неопходноста од појаснување и образложување на оваа проблематика која е резултат на современиот негативен тренд на сè почесто соочување на оралните хирурзи и стоматолозите, со пациенти кои примаат антитромбоцитна терапија и кај кои е неопходно истовремено извршување на дентална екстракција или друга орално-хируршка интервенција. Во минатото, вообичаена практика била привремен прекин на антитромбоцитната терапија пред хируршка интервенција со цел намалување на ризикот од крвавење. Меѓутоа, современите научни сознанија покажале дека прекинот на антитромбоцитната терапија може да биде поврзан со значително зголемен ризик од сериозни тромбоемболиски компликации, како што се миокарден инфаркт, тромбоза на коронарен стент, мозочен удар и други потенцијално животозагрозувачки состојби. Од друга страна пак, продолжувањето на антитромбоцитната терапија за време на стоматолошките интервенции може да доведе до продолжено интраоперативно и постоперативно крвавење. Иако во најголем број случаи ваквите крвавења можат успешно да се контролираат со локални хемостатски мерки, сепак тие претставуваат значаен клинички предизвик за стоматологот и извор на загриженост за пациентот. Токму поради тоа, во последните две децении значително се зголеми интересот за развој и примена на современи локални хемостатски средства кои овозможуваат сигурна контрола на крвавењето без потреба од прекин на антитромбоцитната терапија.

Во воведниот дел на дисертацијата детално беше обработена физиологијата на хемостазата како сложен и прецизно регулиран биолошки процес кој обезбедува рамнотежа помеѓу коагулацијата и фибринолизата. Посебно внимание беше посветено на улогата на тромбоцитите во примарната хемостаза, механизмите на нивна активација, адхезија и агрегација, како и нивната интеракција со коагулациониот систем при формирањето на стабилен фибрински коагулум.

Дополнително беа анализирани фармаколошките карактеристики на најчесто користените антитромбоцитни лекови, нивните механизми на дејство, индикациите за примена и можните хеморагиски компликации. Посебен акцент беше ставен на аспиринот и P2Y12 инхибиторите, како најчесто користени антитромбоцитни агенси во секојдневната клиничка практика. Беа презентирани и современите препораки за менаџирање на пациенти на антитромбоцитна терапија кои се подложуваат на стоматолошки и орално-хируршки интервенции.

Посебно внимание беше посветено на современите локални хемостатски и регенеративни агенси кои во последните години имаа значајна примена во оралната хирургија. Во рамките на дисертацијата детално беа обработени транексамичната киселина (ТХА), фибринот богат со тромбоцити (PRF) и хитозанот како три различни современи пристапи за локална контрола на крвавењето.

Транексамичната киселина е претставена како синтетички антифибринолитички агенс кој делува преку инхибиција на плазминогенот и спречување на предвремената деградација на фибринскиот коагулум. Благодарение на овој механизам, ТХА овозможува стабилизација на формираниот тромб и намалување на ризикот од постоперативно крвавење. Нејзината примена во стоматологијата е широко прифатена, особено кај пациенти со зголемен ризик од крвавење.

Фибринот богат со тромбоцити (PRF) претставува втора генерација на автологни тромбоцитни концентрати и е добиен со едноставна центрифугација на периферна венска крв без употреба на антикоагуланси. Благодарение на својата тродимензионална фибринска структура, PRF претставува природна матрица богата со тромбоцити, леукоцити, цитокини и фактори на раст. Покрај хемостатскиот ефект, PRF покажува изразени регенеративни својства преку стимулирање на ангиогенезата, клеточната пролиферација и формирањето на ново ткиво. Поради тоа, неговата примена станува сè почеста во орална хирургија и имплантологија.

Хитозанот претставува природен биополимер добиен од хитин кој поседува значајни хемостатски, антимикробни и регенеративни својства. Неговиот механизам на дејство се базира на електростатска интеракција со еритроцитите и тромбоцитите, што овозможува брзо формирање на стабилен коагулум независно од класичната коагулациона каскада. Поради ваквиот механизам на дејство, хитозанот претставува особено интересен локален хемостатски агенс кај пациенти кои примаат антитромбоцитна терапија

Во прегледот на литературата беа анализирани бројни клинички студии, систематски прегледи и мета-анализи кои укажаа дека ризикот од тромбоемболиски компликации

поврзани со прекинот на антитромбоцитната терапија е значително поголем од ризикот од локално постоперативно крвавење по дентални екстракции. Анализираните научни докази покажаа дека кај најголемиот број пациенти продолжувањето на антитромбоцитната терапија не доведува до клинички значајни хеморагиски компликации, доколку се применат соодветни локални хемостатски мерки. Исто така, беше утврдено дека повеќето современи автори се согласија дека денталните екстракции можат безбедно да се изведуваат без рутински прекин на антитромбоцитната терапија, при што примената на локални хемостатски агенси претставува клучен фактор за успешна контрола на постекстракциското крвавење и безбедно постоперативно закрепнување на пациентите..

.

И покрај бројните истражувања во кои беа анализирани транексамичната киселина, фибринот богат со тромбоцити (PRF) и хитозанот како поединечни локални хемостатски агенси, во современата литература беше утврден ограничен број директни компаративни клинички студии кои истовремено ги споредуваа овие три пристапи кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија. Дополнително, беше забележано дека најголемиот дел од достапните истражувања првенствено се фокусираа на времето потребно за постигнување на локална хемостаза, додека значително помалку внимание беше посветено на анализата на квалитетот на заздравувањето на постекстракционата рана, постоперативната болка, едемот, стабилноста на коагулумот и задоволството на пациентите.

Врз основа на ваквите сознанија беше утврдена научната и клиничката оправданост за спроведување на ова истражување. Основната цел беше да се изврши компаративна клиничка евалуација на транексамичната киселина, фибринот богат со тромбоцити и хитозанот, со цел да се спореди нивната ефикасност во контролата на постекстракциското крвавење кај пациенти кои примаа хронична антитромбоцитна терапија. Истовремено беше анализирано нивното влијание врз процесот на заздравување на постекстракционата рана, појавата на постоперативни компликации и субјективниот комфор на пациентите во постоперативниот период.

Научниот придонес на оваа докторска дисертација се согледуваше во обезбедувањето нови клинички податоци добиени преку директна споредба на три современи локални хемостатски пристапи кај пациенти со зголемен ризик од крвавење. Добиените резултати придонесоа за надополнување на постојните научни сознанија и создадоа основа за развој на современи клинички препораки и протоколи за безбедно и ефикасно менаџирање на пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија во секојдневната орално-хируршка практика.

Во рамките на истражувањето беа тестирани четири работни хипотези и една нулта хипотеза.

Нултата хипотеза (H0), според која не постои значајна разлика во хемостатската ефикасност, времето на крвавење и регенеративниот ефект помеѓу транексамичната киселина (ТХА), фибринот богат со тромбоцити (PRF) и хитозанот, беше отфрлена.

Добиените резултати покажаа статистички значајни разлики помеѓу испитуваните групи. Хитозанот обезбеди најкратко време потребно за постигнување на локална хемостаза, додека PRF покажа најдобри резултати во однос на заздравувањето на постекстракционата рана, намалувањето на болката и постоперативниот едем.

Првата работна хипотеза (H1) беше потврдена. Резултатите покажаа дека транексамичната киселина, PRF и хитозанот значајно се разликуваат во нивната хемостатска ефикасност и во постоперативните резултати. Хитозанот покажа најизразен хемостатски ефект, додека PRF покажа најдобар регенеративен потенцијал и најповолен постоперативен тек.

Третата работна хипотеза (H3) беше потврдена. Пациентите третирани со PRF покажаа најнизок интензитет на постоперативна болка, минимална појава на едем и најдобри резултати во однос на заздравувањето на постекстракционата алвеола.

Четвртата работна хипотеза (H4) беше делумно отфрлена. Иако хитозанот обезбеди најбрза локална хемостаза, највисоко ниво на задоволство беше регистрирано кај пациентите третирани со PRF, што најверојатно се должи на подоброто заздравување на раната, пониските интензитет на болка и минималната појава на постоперативен едем.

Сумирано, резултатите од истражувањето доведоа до отфрлање на нултата хипотеза (H0), потврдување на работните хипотези H1 и H3, и делумно отфрлање на H4.

2. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

Истражувањето беше спроведено како проспективно, рандомизирано, компаративно клиничко испитување со цел да се процени ефикасноста на три локални хемостатски агенси – транексамична киселина (ТХА), фибрин богат со тромбоцити (PRF) и хитозан – кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија подложени на екстракција на заб. Во студијата беа вклучени 150 пациенти на возраст од 18 до 80 години, распределени по случаен избор во три еднакви групи со цел да се обезбеди хомогеност на испитуваните групи и да се намали можноста за селекциска пристрасност. Секоја група се состоеше од 50 пациенти:

Сите испитаници беа на континуирана антитромбоцитна терапија и ги исполнуваа однапред дефинираните критериуми за вклучување во студијата.

Истражувањето беше спроведено во согласност со принципите на Декларацијата од Хелсинки и по претходно добиено одобрение од Етичката комисија на Стоматолошкиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Од сите пациенти беше добиена писмена информирана согласност пред нивното вклучување во истражувањето.

Пред оперативната интервенција кај сите пациенти беа собрани демографски и медицински податоци, извршен беше клинички екстраорален и интраорален преглед, како и соодветна радиолошка и лабораториска проценка. Во рамките на

предоперативната подготовка беа анализирани комплетната крвна слика, времето на крвавење и функцијата на тромбоцитите со агрегометриски анализи. Во студијата беа вклучени само пациенти со стабилна општа здравствена состојба и без лабораториски параметри кои би можеле значително да влијаат врз процесот на хемостаза и заздравување.

- Кај сите испитаници екстракцијата беше изведена атрауматски под локална анестезија со 2 % лидокаин со адреналин во концентрација 1:100.000. По екстракцијата, во зависност од групата на која припаѓаше пациентот, во алвеолата беше аплицирана
- **Во групата А-** алвеолата беше исполнета со стерилна газа натопена со раствор од 5 % транексамична киселина (ТХА) во времетраење од 30 минути.
- **Во групата Б-** во алвеолата беше поставена газа на база на хитосан.
- **Во групата Ц-** во алвеолата беше поставен фибрин богат со тромбоцити (PRF).

PRF беше подготвуван од автологна периферна венска крв со стандардизиран протокол на центрифугирање и обработка.

Главен параметар на истражувањето беше времето потребно за постигнување на локална хемостаза, кое се мереше од моментот на апликација на хемостатскиот агенс до целосното запирање на крвавењето. Дополнително беа следени зачестеноста и интензитетот на постоперативното крвавење, стабилноста на формираниот коагулум, заздравувањето на постекстракционата рана и појавата на постоперативни компликации. Контролните прегледи беа извршени непосредно по интервенцијата, по 24 часа и седум дена по екстракцијата.

Постоперативната болка беше проценувана со вербална скала за оценување на болка (VRS) на првиот, третиот и седмиот постоперативен ден, додека заздравувањето на раната беше оценувано според клинички критериуми кои опфаќаа присуство на инфекција, гранулација и степен на епителизација.

3. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

Добиените податоци беа обработени со примена на современи статистички методи . Резултатите покажаа статистички значајни разлики во времето потребно за постигнување на локална хемостаза помеѓу испитуваните групи. Најкратко време на хемостаза беше регистрирано кај пациентите третирани со хитозан, по што следуваа пациентите третирани со PRF, додека најдолго време беше забележано кај групата третирана со транексамична киселина.

Табела 1- Време потребно за постигнување хемостаза

група	*просек*	*N*	*стд. дев.*	*минимум*	*максимум*

А - TXA	3.0	50	0.376527	1.5	4.0
Б - PRF	2.7	50	0.288764	2.15	3.6
Ц - CHITOSAN	1.2	50	0.142400	0.55	1.55

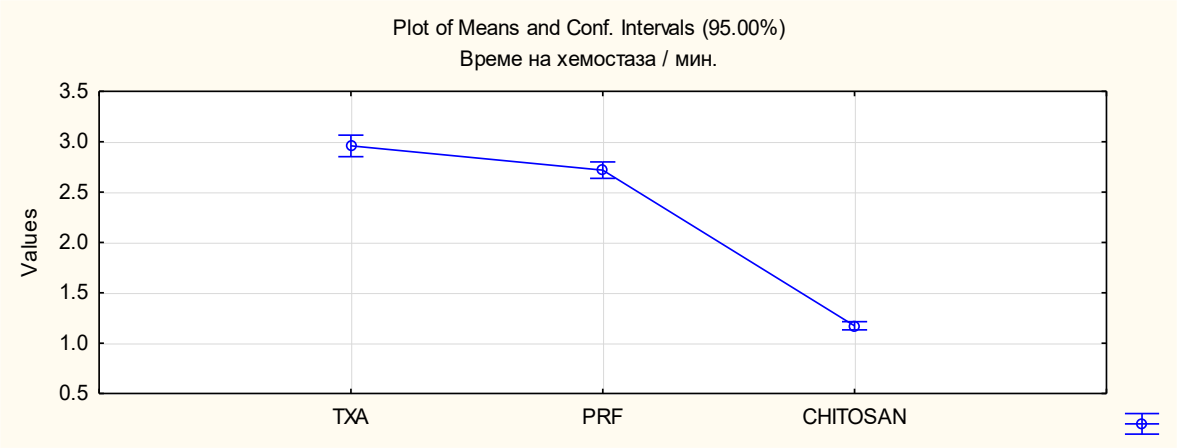


График 3- Време потребно за постигнување хемостаза

Табела 1а- *Tukey HSD* тест

	{1} – M = 2.9584	**{2} – M = 2.7178**	**{3} – M = 1.1728**
TXA {1}		0.000096	0.000022
PRF {2}	0.000096		0.000022
CHITOSAN {3}	0.000022	0.000022	

Анализата на времето потребно за постигнување на локална хемостаза покажа статистички значајни разлики помеѓу испитуваните групи. Просечното време на хемостаза во групата третирана со транексамична киселина (TXA) изнесуваше 3,0 ± 0,4 минути (опсег 1,5–4,0 минути), додека кај групата третирана со фибрин богат со тромбоцити (PRF) изнесуваше 2,7 ± 0,3 минути (опсег 2,15–3,6 минути). Најкратко време потребно за постигнување на хемостаза беше регистрирано кај пациентите третирани со хитозан, каде просечната вредност изнесуваше 1,2 ± 0,1 минута (опсег 0,55–1,55 минути).

Статистичката анализа со ANOVA тест покажа високо статистички значајна разлика помеѓу трите групи ($F = 573,80$; $p < 0,001$). Дополнителната Tukey HSD post hoc анализа потврди дека постоеја статистички значајни разлики помеѓу сите споредувани групи (TXA–PRF, TXA–хитозан и PRF–хитозан; $p < 0,001$).

Добиените резултати укажаа дека хитозанот обезбедуваше најбрзо постигнување на локална хемостаза, следен од PRF, додека најдолго време за постигнување на хемостаза беше регистрирано кај групата третирана со транексамична киселина.

Анализата на постоперативното крвавење покажа разлики помеѓу испитуваните групи во различните временски интервали на следење. Веднаш по екстракцијата на забот кај сите пациенти беше регистрирано крвавење, што беше очекуван наод по хируршката интервенција.

Триесет минути по интервенцијата, кај најголем дел од пациентите беше постигната контрола на крвавењето. Во групата третирана со хитозан не беше регистрирано крвавење кај 92,0 % од пациентите, што претставуваше статистички значајно подобар резултат во споредба со останатите групи ($p < 0,001$). Во PRF групата отсуство на крвавење беше регистрирано кај 54,0 % од пациентите, додека во ТХА групата кај 52,0 % од пациентите. Беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу присуството на крвавење 30 минути по интервенцијата и припадноста на испитуваната група ($\chi^2 = 22,64$; $p < 0,001$), при што јачината на асоцијацијата беше умерена (Cramer's V = 0,39).

Еден час по интервенцијата, кај сите пациенти третирани со хитозан беше постигната целосна хемостаза (100 %), додека отсуство на крвавење беше регистрирано кај 80,0 % од пациентите во PRF групата и кај 74,0 % од пациентите во ТХА групата. Разликата помеѓу PRF и ТХА групата не беше статистички значајна ($p > 0,05$).

По 90 минути, отсуство на крвавење беше регистрирано кај 98,0 % од пациентите третирани со PRF и кај 80,0 % од пациентите третирани со ТХА, при што разликата помеѓу двете групи беше статистички значајна ($p < 0,05$).

Дваесет и четири часа по интервенцијата, кај сите пациенти третирани со PRF не беше регистрирано крвавење (100 %), додека во ТХА групата постоперативно крвавење беше присутно кај 6,0 % од пациентите.

При контролата по седум дена не беше регистрирано крвавење кај ниту еден пациент од трите испитувани групи, што укажуваше на успешна контрола на хемостазата и поволен постоперативен тек кај сите испитаници.

Табела 2- Процентуален приказ на крвавењето кај пациентите во трите групи во четири временски периоди

крвавење/ група	***А-ТХА N (%)***	***Б-PRF N (%)***	***Ц-CHITOSAN N (%)***
по 30 мин. по тампонирање			
не	46 (92.0 %)	27 (54.0 %)	26 (52.0 %)

да	4 (8.0 %)	23 (46.0 %)	24 (48.0 %)
по 1 час			
не	50 (100.0 %)	40 (80.0 %)	37 (74.0 %)
да	0	10 (20.0 %)	13 (26.0 %)
по 1.5 часа			
не	50 (100.0 %)	49 (98.0 %)	40 (80.0 %)
да	0	1 (2.0 %)	10 (20.0 %)
по 24 часа			
не	50 (100.0 %)	50 (100.0 %)	43 (86.0 %)
да	0	0	

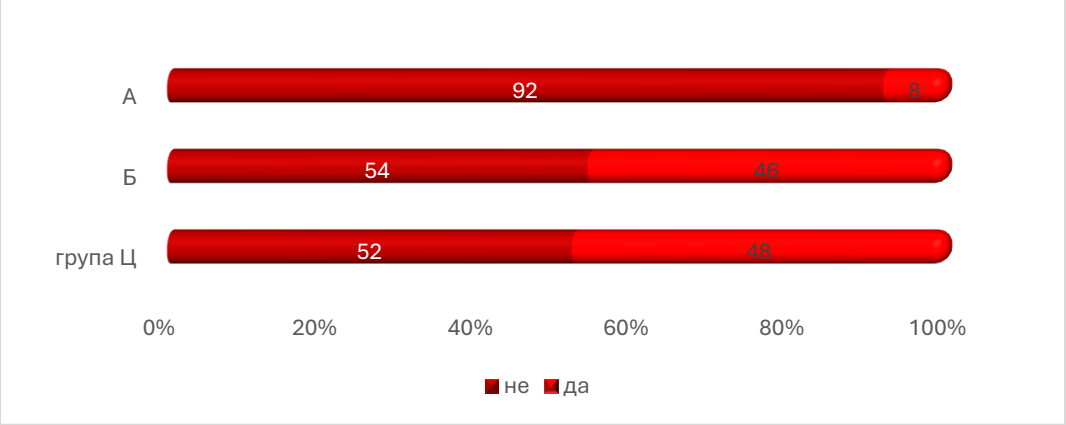


График 2а- Крвавење по 30 мин.

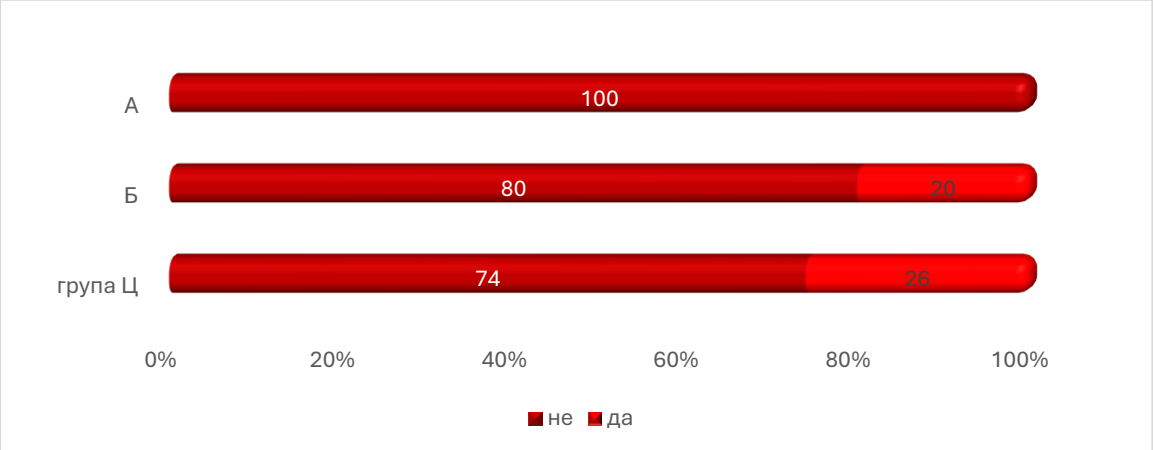


График 2б- Крвавење по 1 час

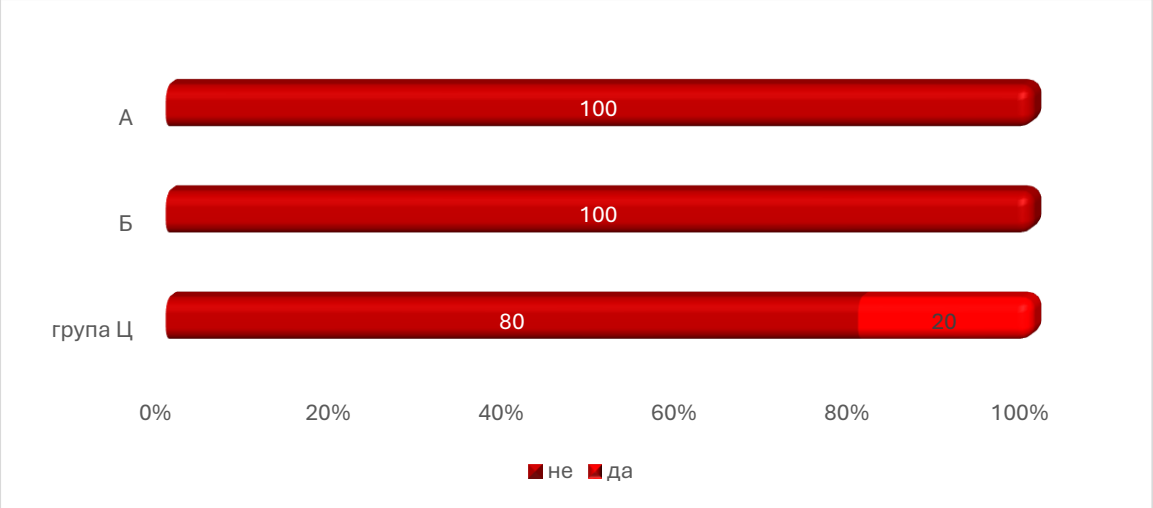


График 2ц- Крвавење по 1.5 час

Во однос на заздравувањето беше регистрирана статистички значајна разлика помеѓу испитуваните групи (табела 6 и график 6). Беше утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу заздравувањето и припадноста во групите (Fisher Exact Test, $p < 0.0001$).

Најдобри резултати беа регистрирани кај пациентите третирани со PRF. Кај оваа група беше забележан највисок процент на нормално заздравување седум дена по екстракцијата, додека кај пациентите третирани со транексамична киселина почесто беше регистрирано задоцнето заздравување. Хитозанот покажа подобри резултати од ТХА, но послаби во споредба со PRF. Добиените резултати ја потврдуваат регенеративната улога на PRF во процесот на заздравување на меките ткива.

Табела 3- Резултати на заздравување: *Healing_Score*

степен	***група А- ТХА***	***група Б - PRF***	***група Ц- CHITOSAN***
	N (%)	***N (%)***	***N (%)***
1	1 (2.0 %)	0	0
2	10 (20.0 %)	0	0
3	39 (78 %)	1 (2.0 %)	31 (62.0 %)
4		49 (98.0 %)	19 (38.0 %

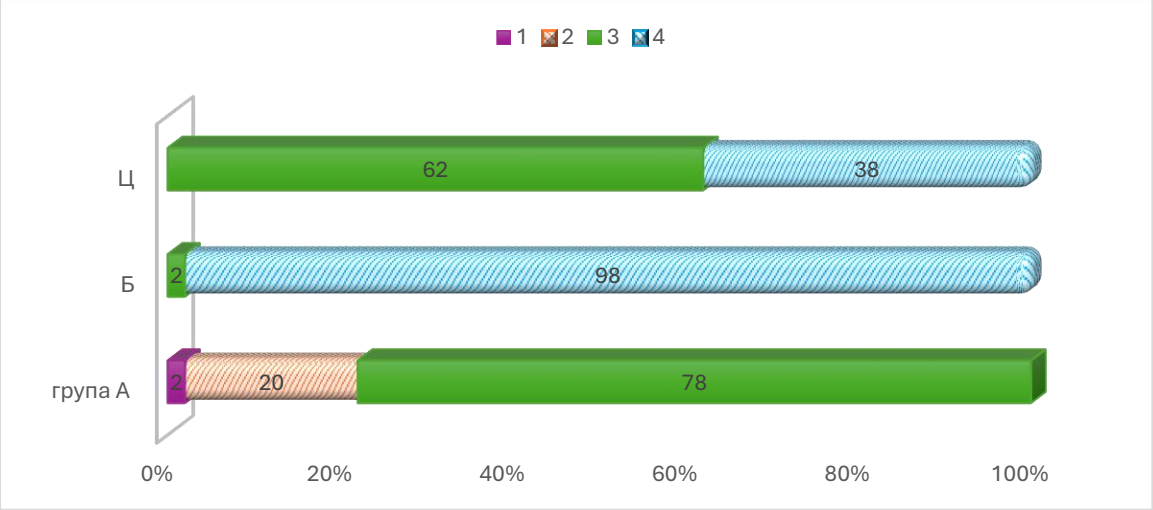


График 3- Резултати на заздравување: *Healing_Score*

Анализата на постоперативната болка покажа статистички значајни разлики помеѓу групите во сите контролни периоди. Најниски вредности на болка беа регистрирани кај пациентите третирани со PRF, додека највисоки вредности беа забележани кај пациентите третирани со транексамична киселина. Пациентите од хитозанската група покажаа средни вредности на болка, кои беа пониски од оние во ТХА групата, но повисоки во споредба со PRF.

Табела 3а- Приказ на постоперативна болка

група	***просек***	***стд. дев***	***минимум***	***максимум***
ден први				
А - ТХА	3.3	0.564602	2.0	4.0
Б - PRF	0.8	0.690755	0	2.0
Ц - CHITOSAN	2.2	0.595562	1.0	3.0
ден трети				
А - ТХА	2.0	0.588669	1.0	3.0
Б - PRF	0.4	0.484873	0	1.0
Ц - CHITOSAN	1.0	0.347586	0	2.0
ден седми				
А - ТХА	0.4	0.525279	0	2.0

Б - PRF	0	0.000000	0	0
Ц - CHITOSAN	0.1	0.328261	0	1.0

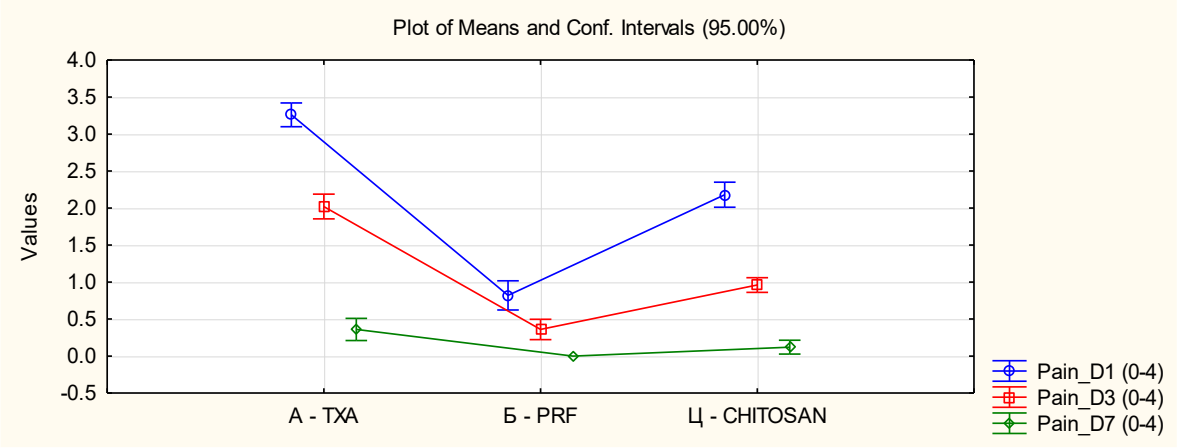


График 4- Приказ на проесечната болка во трите временски периоди кај трите групи

Табела 3б- Приказ на *Analysis of Variance* тест

болка	***SS - Effect***	***df - Effect***	***MS - Effect***	***SS - Error***	***df - Error***	***MS - Error***	***F***	***p***
Д1	149.4933	2	74.74667	56.38000	147	0.383537	194.8875	0.000000
Д3	70.6533	2	35.32667	34.42000	147	0.234150	150.8722	0.000000
Д7	3.3600	2	1.68000	18.80000	147	0.127891	13.1362	0.000006

Според Analysis of Variance тестот, разликите кои беа регистрирани помеѓу просечните оценки на болката во трите испитувани временски периоди беа статистички сигнификантни за $p < 0,05$ ($F = 194.8875$, $p = 0.000000$; $F = 150.8722$, $p = 0.000000$; $F = 13.1362$, $p = 0.000006$) (табела 8а).

Во однос на постоперативните компликации, најниска зачестеност на едем беше забележана кај пациентите третирани со PRF, додека хематомите беа ретки во сите три групи. Статистичката анализа потврди значајна поврзаност помеѓу појавата на едем и видот на применетиот хемостатски агенс.

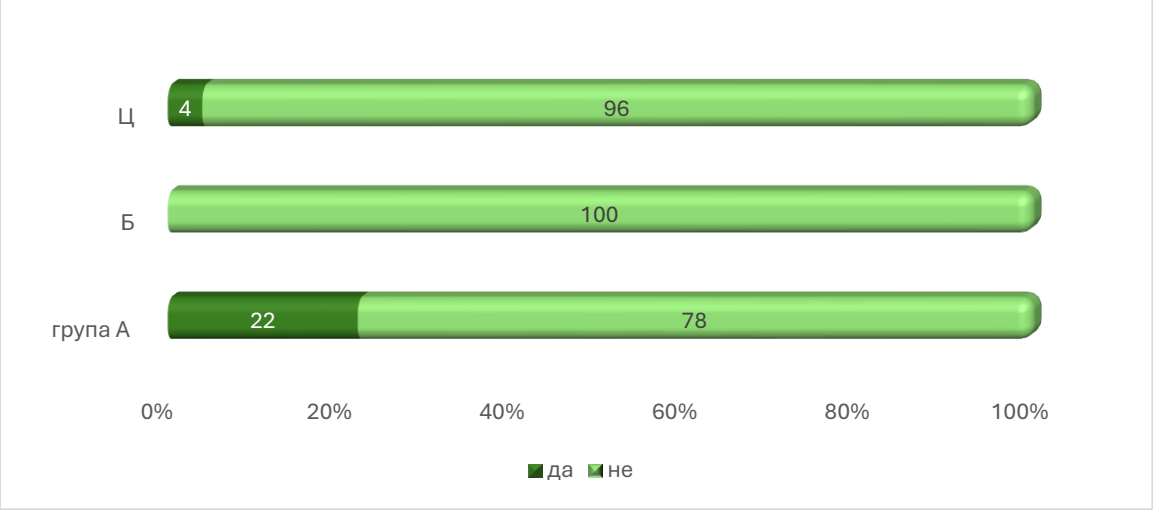


График 5 - Приказ на постоперативна компликација- едем

Хематомот како постоперативна компликација беше регистриран во сите три групи. Во групата А беше регистриран кај 12,0 % од пациентите, додека во групите Б и Ц беше регистриран кај 4,0 % од пациентите. Процентуалната разлика која беше регистрирана беше статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (Difference test, $p = 0,1404$) (табела 9 и график 9а).

Не беше регистрирана статистички сигнификантна поврзаност помеѓу појавата на хематом и припадноста на пациентите во испитуваните групи (Pearson Chi-square = 3,42857; df = 2; p = 0,180092).

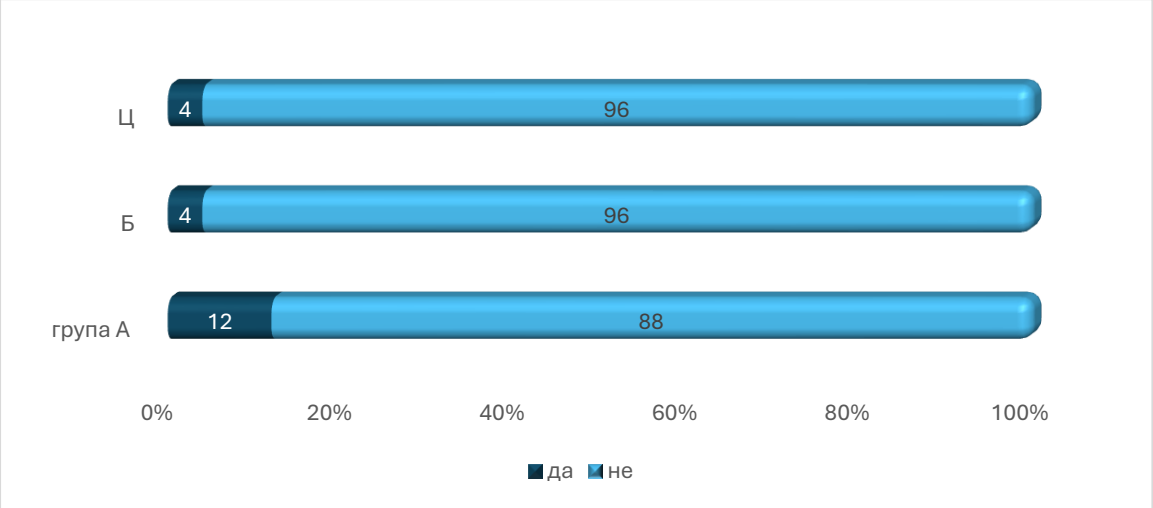


График 6 Приказ на постоперативна компликација - хематом

Евалуацијата на задоволството на пациентите покажа највисок степен на задоволство кај групата третирана со PRF, каде сите испитаници го оцениле третманот како многу задоволителен. Високо ниво на задоволство беше регистрирано и кај пациентите третирани со хитозан, додека најниски вредности беа забележани кај групата третирана со транексамична киселина.

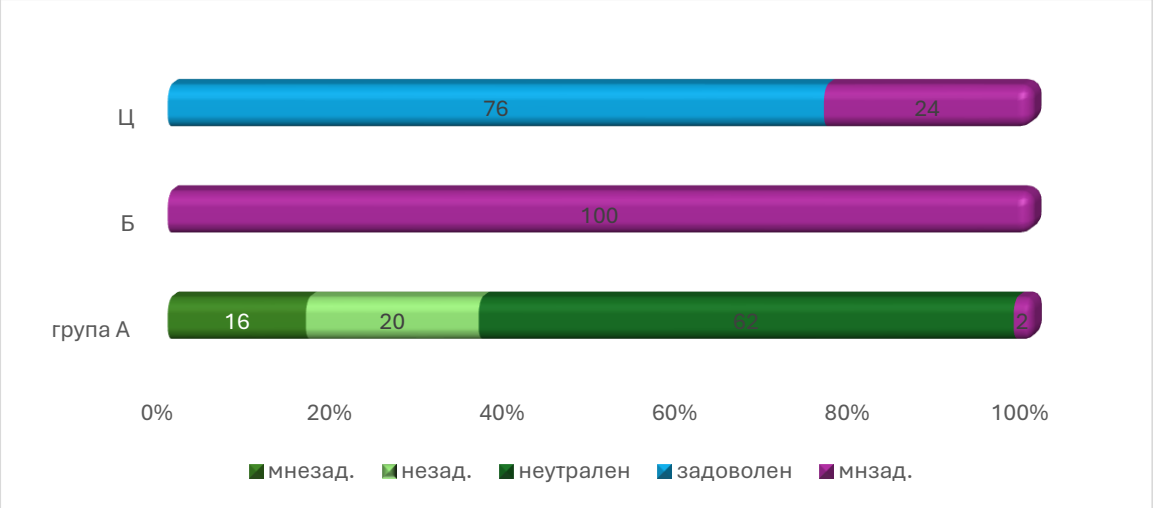


График 7- Приказ на скорот на задоволство

Во делот на интерпретацијата на резултатите беа анализирани добиените податоци од компаративното клиничко истражување и беа споредени со резултатите од релевантните клинички студии објавени во современата литература. Анализата беше насочена кон проценка на хемостатската ефикасност на транексамичната киселина (ТХА), хитозанот и фибринот богат со тромбоцити (PRF), како и нивното влијание врз постоперативното крвавење, заздравувањето на постекстракционата рана, постоперативната болка, едемот и целокупниот клинички исход кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија.

Добиените резултати беа интерпретирани во контекст на современите клинички препораки и беа споредени со резултатите од претходно објавените студии на Krishnan, Varghese, Eapen, Omar, Lillis, Lu, Ockerman, Larik, Rajendra, Sinha, Mahardawi, Minervini, Wang и други автори кои ја испитувале безбедноста на денталните екстракции кај пациенти на антитромбоцитна терапија и ефикасноста на различни локални хемостатски агенси.

4. ЗАКЛУЧОК

Согласно со добиените резултати од спроведеното научно истражување, користејќи ја воспоставената методологија и поставените цели, и нивната статистичка обработка, а во корелација со литературните податоци, консеквентно се дојде до следните заклучоци:

1. Локалната примена на транексамична киселина, хитозан и фибрин богат со тромбоцити (PRF) овозможува безбедно и ефикасно изведување на дентални екстракции кај пациенти кои примаат хронична антитромбоцитна терапија, без потреба од нејзино рутинско прекинување.
2. Хитозанот покажа најизразен локален хемостатски ефект, со статистички значајно најкратко време потребно за постигнување на хемостаза, што го прави особено погоден за ситуации во кои е потребна брза и сигурна контрола на крвавењето.
3. Транексамичната киселина обезбеди сигурна стабилизација на формираниот коагулум и ефикасна превенција на постоперативното крвавење, претставувајќи едноставна, достапна и клинички оправдана локална антифибринолитичка терапија.
4. Иако PRF не покажа најкратко време за постигнување на локална хемостаза, тој обезбеди сигурна контрола на крвавењето и покажа најизразен регенеративен потенцијал, со најдобри резултати во однос на заздравувањето на постекстракционата алвеола, намалувањето на постоперативната болка и едемот, како и највисоко ниво на задоволство кај пациентите.
5. Како автологен биоматеријал богат со тромбоцити, леукоцити и фактори на раст, PRF претставува особено вредна терапевтска опција не само кај пациенти на антитромбоцитна терапија, туку и кај пациенти со компромитирано заздравување на раните, особено кај пациенти со дијабетес мелитус и други хронични системски заболувања.
6. Резултатите од оваа докторска дисертација го потврдуваат современиот концепт дека ризикот од сериозни тромбоемболиски компликации поврзани со прекинот на антитромбоцитната терапија е поголем од ризикот од постекстракциско крвавење, доколку се применат соодветни локални хемостатски мерки.

Ова истражување претставува еден од ретките директни компаративни клинички анализи на транексамичната киселина, хитозанот и PRF кај пациенти на хронична антитромбоцитна терапија и претставува научен придонес кон подобрување на современите протоколи за локална хемостаза во оралната хирургија.

10. AUTORESUME

SS. CYRIL AND METHODIUS UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY-SKOPJE



Department of oral surgery



Anita Veli Ismaili Bimbashi

Determination of the Haemostatic Effect of Chitosan, Platelet-Rich Fibrin, and Tranexamic Acid Following Tooth Extraction in Patients Receiving Antiplatelet Therapy

Doctoral dissertation autoresume

Skopje , 2026

1. Introduction

The introductory chapter commenced with a detailed presentation of the overall structure and organization of the dissertation. The doctoral thesis was systematically divided into eight major sections: Introduction, Review of the Current Scientific Knowledge Related to the Research Topic, Research Hypotheses and Objectives, Materials and Methods, Results and Their Significance, Application of the Research Findings and Future Research Perspectives, Conclusions, and References.

Furthermore, particular emphasis was placed on the scientific and clinical relevance of the selected research topic, which originates from contemporary advances in medicine, pharmacology, and dentistry and is driven by the continuously increasing prevalence of patients receiving chronic antiplatelet therapy. The substantial rise in the number of patients diagnosed with coronary artery disease, acute coronary syndrome, coronary stent implantation, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, and other cardiovascular disorders, for whom long-term administration of aspirin and other antiplatelet agents constitutes an essential component of modern therapeutic protocols, has created a compelling need for more comprehensive investigation of this clinically important issue. This challenge provided the principal rationale for undertaking the present doctoral research.

Special attention was devoted to clarifying and critically analyzing this increasingly relevant clinical problem, which arises from the growing number of patients receiving antiplatelet therapy who simultaneously require tooth extraction or other oral surgical procedures. Historically, temporary discontinuation of antiplatelet therapy before surgical intervention was considered a common clinical practice aimed at reducing the risk of perioperative bleeding. However, contemporary scientific evidence has demonstrated that interruption of antiplatelet therapy may be associated with a significantly increased risk of serious thromboembolic events, including myocardial infarction, coronary stent thrombosis, ischemic stroke, and other potentially life-threatening complications.

Conversely, continuation of antiplatelet therapy during dental and oral surgical procedures may result in prolonged intraoperative and postoperative bleeding. Although such bleeding events can generally be controlled successfully through appropriate local hemostatic measures, they continue to represent a significant clinical challenge for dental practitioners and a source of concern for patients. Consequently, during the last two decades, considerable scientific interest has been directed toward the development and clinical application of contemporary local hemostatic agents capable of providing effective bleeding control without requiring discontinuation of antiplatelet therapy.

The introductory chapter provided a comprehensive overview of the physiology of hemostasis as a complex and highly regulated biological process that maintains the balance between coagulation and fibrinolysis. Particular attention was devoted to the role of platelets in primary hemostasis, including the mechanisms of platelet activation, adhesion, aggregation, and their interaction with the coagulation cascade during the formation of a stable fibrin clot.

Furthermore, the pharmacological characteristics of the most commonly prescribed antiplatelet agents, their mechanisms of action, clinical indications, and potential hemorrhagic complications were reviewed. Special emphasis was placed on aspirin and P2Y12 receptor inhibitors, which represent the most widely used antiplatelet medications in contemporary clinical practice. Current recommendations regarding the management of patients receiving antiplatelet therapy who undergo dental and oral surgical procedures were also presented.

Special consideration was given to modern local hemostatic and regenerative agents that have gained increasing importance in oral surgery. The dissertation focused on three contemporary approaches to local bleeding control: tranexamic acid (TXA), platelet-rich fibrin (PRF), and chitosan.

Tranexamic acid was presented as a synthetic antifibrinolytic agent that acts through inhibition of plasminogen activation and prevention of premature fibrin clot degradation. Through this mechanism, TXA promotes clot stabilization and reduces the risk of postoperative bleeding. Its application has become widely accepted in dentistry, particularly among patients at increased risk of hemorrhagic complications.

Platelet-rich fibrin (PRF) was described as a second-generation autologous platelet concentrate obtained through simple centrifugation of peripheral venous blood without the use of anticoagulants. Owing to its three-dimensional fibrin architecture, PRF serves as a natural scaffold rich in platelets, leukocytes, cytokines, and growth factors. In addition to its hemostatic properties, PRF exhibits substantial regenerative potential by promoting angiogenesis, cellular proliferation, and tissue regeneration. Consequently, its use has become increasingly widespread in oral surgery and implantology.

Chitosan was presented as a natural biopolymer derived from chitin, characterized by significant hemostatic, antimicrobial, and regenerative properties. Its mechanism of action is based on electrostatic interactions with erythrocytes and platelets, facilitating rapid clot formation independently of the classical coagulation cascade. Due to these characteristics, chitosan has emerged as a promising local hemostatic agent for patients receiving antiplatelet therapy.

The literature review encompassed numerous clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses demonstrating that the risk of thromboembolic complications associated with discontinuation of antiplatelet therapy exceeds the risk of local postoperative bleeding following dental extractions. The available scientific evidence indicated that continuation of antiplatelet therapy generally does not result in clinically significant hemorrhagic complications when appropriate local hemostatic measures are employed. Moreover, most contemporary authors agreed that dental extractions can be safely performed without routine interruption of antiplatelet therapy, provided that effective local hemostatic techniques are utilized.

Despite the growing body of evidence regarding the individual application of tranexamic acid, platelet-rich fibrin, and chitosan, a limited number of studies have directly compared these three modalities in patients receiving chronic antiplatelet therapy. Furthermore, the

majority of published investigations have focused primarily on the time required to achieve hemostasis, whereas considerably less attention has been devoted to wound healing, postoperative pain, edema, clot stability, and patient satisfaction.

Based on these observations, the scientific and clinical justification for the present study was established. The principal aim of the dissertation was to perform a comparative clinical evaluation of tranexamic acid, platelet-rich fibrin, and chitosan in order to assess their effectiveness in controlling post-extraction bleeding in patients receiving chronic antiplatelet therapy. Additionally, their effects on wound healing, postoperative complications, and patient-reported outcomes were investigated.

The scientific contribution of this doctoral dissertation lies in the generation of novel clinical evidence through the direct comparison of three contemporary local hemostatic approaches in patients at increased risk of bleeding. The findings contribute to the existing body of knowledge and provide a foundation for the development of evidence-based clinical recommendations and treatment protocols for the safe and effective management of patients receiving chronic antiplatelet therapy in everyday oral surgical practice.

Within the framework of the study, one null hypothesis and four working hypotheses were tested. The null hypothesis (H0), which postulated that no significant differences existed among tranexamic acid, platelet-rich fibrin, and chitosan regarding hemostatic efficacy, bleeding control, and regenerative potential, was rejected, as statistically significant differences were identified among the investigated treatment groups.

The null hypothesis (H0) was rejected, as the obtained results demonstrated statistically significant differences among the investigated groups. Chitosan achieved the shortest time required to attain local hemostasis, whereas platelet-rich fibrin (PRF) demonstrated superior outcomes regarding post-extraction wound healing, reduction of postoperative pain, and minimization of postoperative edema.

The first working hypothesis (H1) was confirmed. The findings indicated significant differences among tranexamic acid (TXA), PRF, and chitosan with respect to their hemostatic efficacy and postoperative clinical outcomes. Chitosan exhibited the most pronounced hemostatic effect, while PRF showed the greatest regenerative potential and the most favorable postoperative course.

The third working hypothesis (H3) was also confirmed. Patients treated with PRF reported the lowest levels of postoperative pain, minimal postoperative edema, and the most favorable healing outcomes of the extraction socket.

The fourth working hypothesis (H4) was partially rejected. Although chitosan provided the most rapid achievement of local hemostasis, the highest level of patient satisfaction was observed in the PRF group. This finding was most likely associated with improved wound healing, lower pain intensity, and the minimal incidence of postoperative edema observed among patients treated with PRF.

In summary, the results of the present investigation led to the rejection of the null hypothesis (H0), confirmation of working hypotheses H1 and H3, and partial rejection of H4.

2. Materials and Methods

The study was designed as a prospective, randomized, comparative clinical trial aimed at evaluating the effectiveness of three local hemostatic agents—tranexamic acid (TXA), platelet-rich fibrin (PRF), and chitosan—in patients receiving chronic antiplatelet therapy who required tooth extraction.

A total of 150 patients aged between 18 and 80 years were enrolled and randomly allocated into three equal study groups to ensure homogeneity and minimize selection bias. Each group consisted of 50 patients. All participants were receiving continuous antiplatelet therapy and fulfilled the predefined inclusion criteria.

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Dentistry, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment.

Preoperative assessment included collection of demographic and medical data, comprehensive extraoral and intraoral clinical examination, radiographic evaluation, complete blood count analysis, bleeding time assessment, and platelet function testing using aggregometry. Only patients with stable systemic health and without laboratory abnormalities that could significantly influence hemostasis or wound healing were included.

All tooth extractions were performed atraumatically under local anesthesia using 2% lidocaine with epinephrine (1:100,000). Following extraction, a specific local hemostatic agent was applied according to group allocation:

• Group A: the extraction socket was packed with sterile gauze soaked in 5% tranexamic acid solution for 30 minutes.

• Group B: a chitosan-based dressing was placed into the extraction socket.

• Group C: platelet-rich fibrin (PRF) was inserted into the extraction socket.

PRF was prepared from autologous peripheral venous blood using a standardized centrifugation protocol.

The primary outcome measure was the time required to achieve complete local hemostasis, recorded from the moment of hemostatic agent application until complete cessation of bleeding. Secondary outcome measures included postoperative bleeding, clot stability, wound healing, and postoperative complications.

Follow-up examinations were performed immediately after the procedure, at 24 hours, and seven days following extraction. Postoperative pain was assessed using a Verbal Rating Scale (VRS) on postoperative days 1, 3, and 7, whereas wound healing was evaluated according to

predefined clinical criteria including infection, granulation tissue formation, and epithelialization.

3. Results and Their Significance

Statistical analysis revealed significant differences among the investigated groups regarding the time required to achieve local hemostasis. The shortest hemostatic time was observed in patients treated with chitosan, followed by those treated with PRF, whereas the longest hemostatic time was recorded in the tranexamic acid group.

These findings demonstrated that all three investigated agents provided effective local hemostasis; however, chitosan exhibited the highest hemostatic efficiency. In contrast, PRF showed superior regenerative performance, resulting in improved wound healing, reduced postoperative pain, decreased edema, and higher patient satisfaction. The obtained results support the clinical use of local hemostatic agents as a safe and effective strategy for managing patients receiving chronic antiplatelet therapy without routine interruption of their medication.

Table 1. Comparison of the Time Required to Achieve Hemostasis Among the Study Groups

група	*просек*	*N*	*стд. дев.*	*минимум*	*максимум*
А - TXA	3.0	50	0.376527	1.5	4.0
Б - PRF	2.7	50	0.288764	2.15	3.6
Ц - CHITOSAN	1.2	50	0.142400	0.55	1.55

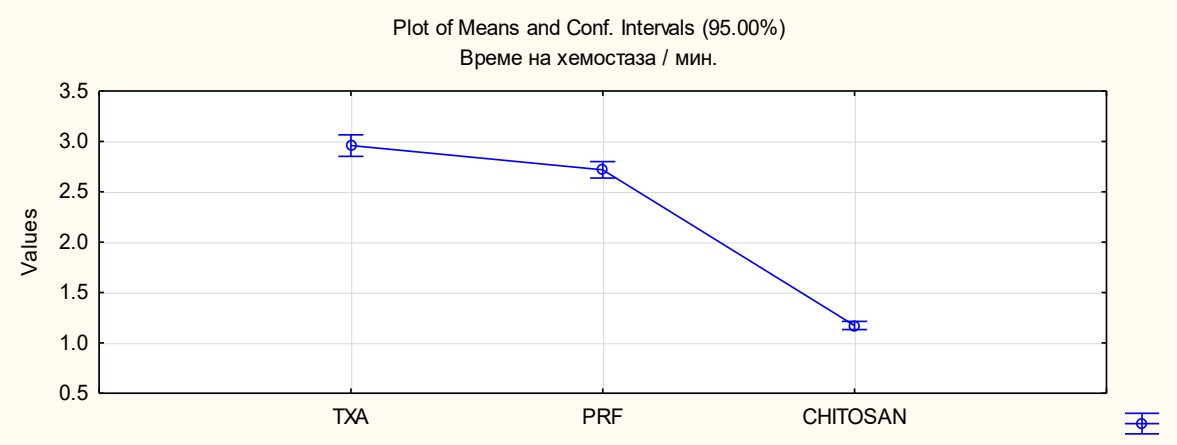


Figure 1. Time Required to Achieve Hemostasis in the Three Study Groups

Table 1a. Tukey's HSD Post Hoc Test Results

	{1} – M = 2.9584	{2} – M = 2.7178	{3} – M = 1.1728
TXA {1}		0.000096	0.000022
PRF {2}	0.000096		0.000022
CHITOSAN {3}	0.000022	0.000022	

The analysis of the time required to achieve local hemostasis demonstrated statistically significant differences among the investigated groups. The mean hemostasis time in the tranexamic acid (TXA) group was 3.0 ± 0.4 minutes (range: 1.5–4.0 minutes), whereas in the platelet-rich fibrin (PRF) group it was 2.7 ± 0.3 minutes (range: 2.15–3.6 minutes). The shortest hemostasis time was recorded in the chitosan group, with a mean value of 1.2 ± 0.1 minutes (range: 0.55–1.55 minutes).

Statistical analysis using one-way analysis of variance (ANOVA) revealed a highly significant difference among the three groups ($F = 573.80$; $p < 0.001$). Furthermore, Tukey's HSD post hoc test confirmed statistically significant differences between all pairwise comparisons (TXA vs. PRF, TXA vs. chitosan, and PRF vs. chitosan; $p < 0.001$).

These findings indicate that chitosan provided the most rapid achievement of local hemostasis, followed by PRF, whereas the longest hemostasis time was observed in patients treated with tranexamic acid.

The analysis of postoperative bleeding revealed differences among the investigated groups at various follow-up time points. Immediately after tooth extraction, bleeding was observed in all patients, which was an expected finding following the surgical procedure.

Thirty minutes after the intervention, bleeding control had been achieved in the majority of patients. In the chitosan group, no bleeding was observed in 92.0% of patients, representing a statistically significantly better outcome compared with the other groups ($p < 0.001$). In the PRF group, absence of bleeding was recorded in 54.0% of patients, whereas in the TXA group it was observed in 52.0% of patients. A statistically significant association was found between the presence of bleeding 30 minutes after the intervention and group allocation ($\chi^2 = 22.64$; $p < 0.001$), with a moderate strength of association (Cramer's $V = 0.39$).

One hour after the intervention, complete hemostasis was achieved in all patients treated with chitosan (100%). In contrast, absence of bleeding was recorded in 80.0% of patients in the PRF group and in 74.0% of patients in the TXA group. The difference between the PRF and TXA groups was not statistically significant ($p > 0.05$).

At 90 minutes postoperatively, absence of bleeding was observed in 98.0% of patients treated with PRF and in 80.0% of patients treated with TXA, with the difference between the two groups reaching statistical significance ($p < 0.05$).

Twenty-four hours after the intervention, no bleeding was recorded in any patient treated with PRF (100%), whereas postoperative bleeding was still present in 6.0% of patients in the TXA group.

At the seven-day follow-up examination, no bleeding was observed in any patient from the three study groups, indicating successful hemostatic control and a favorable postoperative course in all participants.

Table 2. Percentage Distribution of Postoperative Bleeding Among Patients in the Three Study Groups at Four Follow-up Time Points

крвавење/ група	***А-ТХА N (%)***	***Б-PRF N (%)***	***Ц-CHITOSAN N (%)***
по 30 мин. по тампонирање			
не	46 (92.0 %)	27 (54.0 %)	26 (52.0 %)
да	4 (8.0 %)	23 (46.0 %)	24 (48.0 %)
по 1 час			
не	50 (100.0 %)	40 (80.0 %)	37 (74.0 %)
да	0	10 (20.0 %)	13 (26.0 %)
по 1.5 часа			
не	50 (100.0 %)	49 (98.0 %)	40 (80.0 %)
да	0	1 (2.0 %)	10 (20.0 %)
по 24 часа			
не	50 (100.0 %)	50 (100.0 %)	43 (86.0 %)
да	0	0	

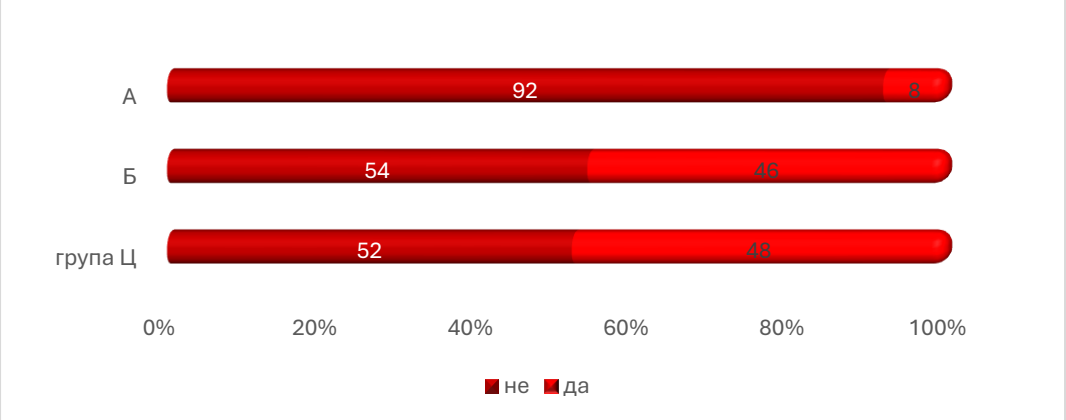


Figure 2a. Postoperative Bleeding 30 Minutes After Tooth Extraction

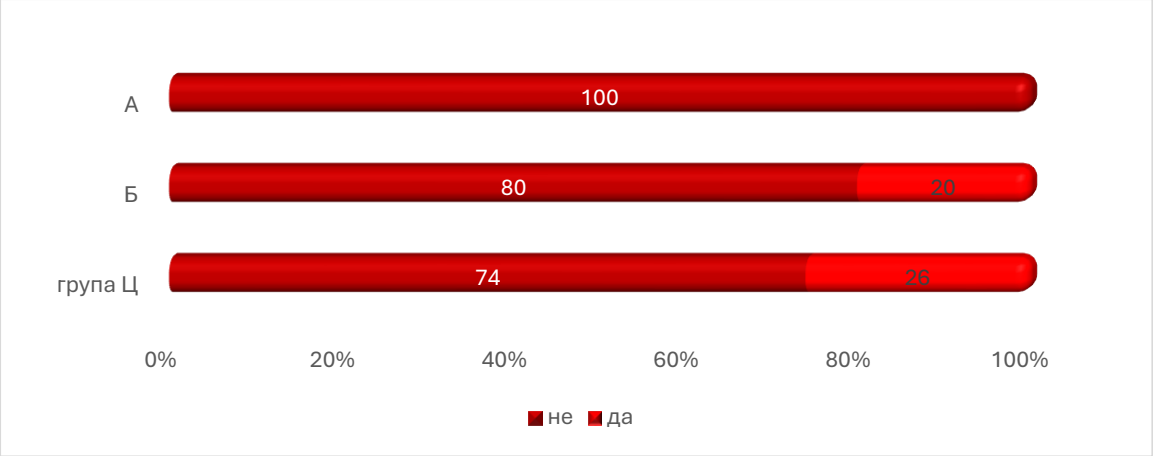


Figure 2b. Postoperative Bleeding One Hour After Tooth Extraction

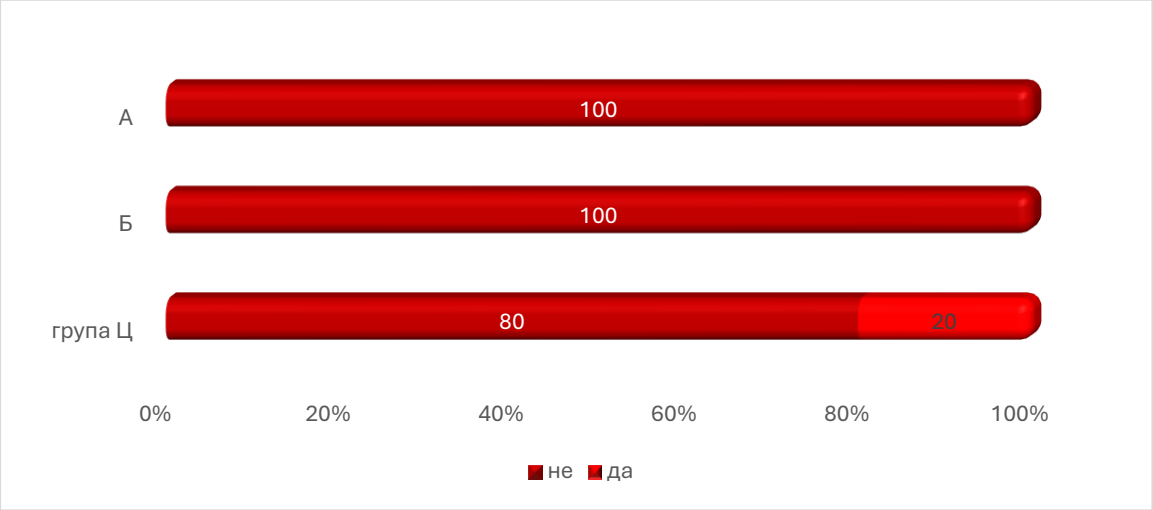


Figure 2c – Postoperative Bleeding 1.5 Hours (90 Minutes) After Tooth Extraction

Healing outcomes demonstrated statistically significant differences among the three study groups (Table 6 and Figure 6). A significant association was identified between wound healing outcomes and group allocation (Fisher's Exact Test, $p < 0.0001$).

The most favorable healing outcomes were observed in patients treated with platelet-rich fibrin (PRF). This group exhibited the highest proportion of normal wound healing seven days after tooth extraction. In contrast, delayed healing was more frequently recorded among patients treated with tranexamic acid (TXA). Chitosan demonstrated better healing outcomes than TXA; however, its performance remained inferior to that of PRF. These findings further support the regenerative potential of PRF and its beneficial role in enhancing soft tissue healing following dental extraction.

Table 3. Healing Outcomes (Healing_Score) Among the Three Study Groups Seven Days After Tooth Extraction

степен	***група А- TXA***	***група Б - PRF***	***група Ц- CHITOSAN***

	N (%)	*N (%)*	*N (%)*
1	1 (2.0 %)	0	0
2	10 (20.0 %)	0	0
3	39 (78 %)	1 (2.0 %)	31 (62.0 %)
4		49 (98.0 %)	19 (38.0 %

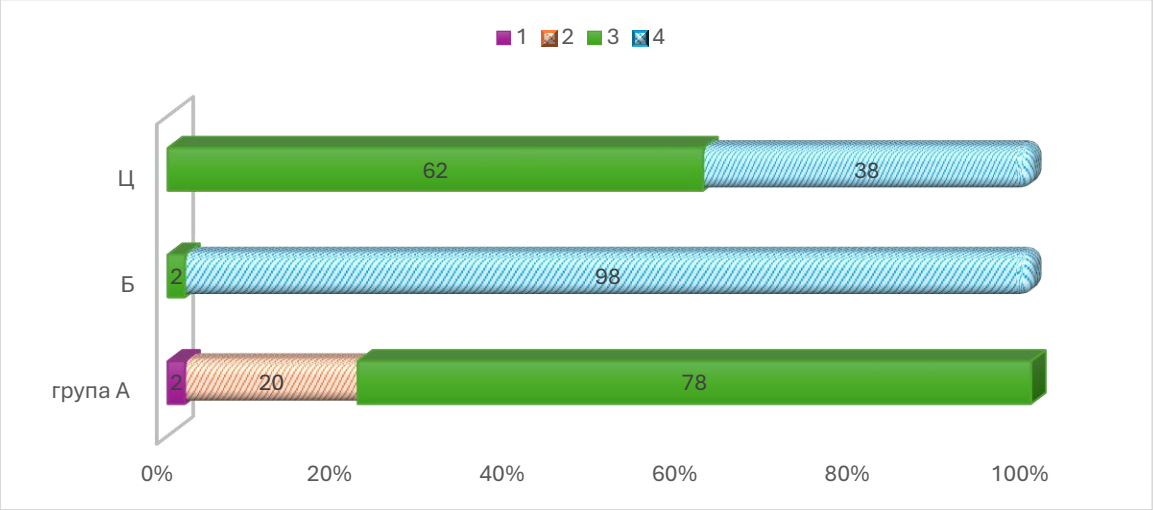


Figure 3. Healing Outcomes (Healing_Score) Seven Days After Tooth Extraction Among the Three Study Groups

The analysis of postoperative pain demonstrated statistically significant differences among the study groups at all follow-up intervals. The lowest pain scores were recorded in patients treated with **platelet-rich fibrin (PRF)**, whereas the highest pain scores were observed in patients treated with **tranexamic acid (TXA)**. Patients in the **chitosan group** exhibited intermediate pain scores, which were lower than those recorded in the TXA group but higher than those observed in the PRF group.

These findings indicate that PRF provided the most favorable postoperative pain control, likely due to its regenerative properties and its ability to promote soft tissue healing and modulate the inflammatory response. Chitosan also demonstrated a beneficial effect on postoperative discomfort, although to a lesser extent than PRF. In contrast, patients treated with TXA experienced comparatively higher levels of postoperative pain throughout the observation period. The results suggest that, in addition to its hemostatic properties, PRF may contribute significantly to improved patient comfort and enhanced postoperative recovery following tooth extraction in patients receiving chronic antiplatelet therapy.

Table .4 Mean Postoperative Pain Scores Across the Three Follow-up Periods in the Three Study Groups

група	*просек*	*стд. дев*	*минимум*	*максимум*
ден први				
А - TXA	3.3	0.564602	2.0	4.0
Б - PRF	0.8	0.690755	0	2.0
Ц - CHITOSAN	2.2	0.595562	1.0	3.0
ден трети				
А - TXA	2.0	0.588669	1.0	3.0
Б - PRF	0.4	0.484873	0	1.0
Ц - CHITOSAN	1.0	0.347586	0	2.0
ден седми				
А - TXA	0.4	0.525279	0	2.0
Б - PRF	0	0.000000	0	0
Ц - CHITOSAN	0.1	0.328261	0	1.0

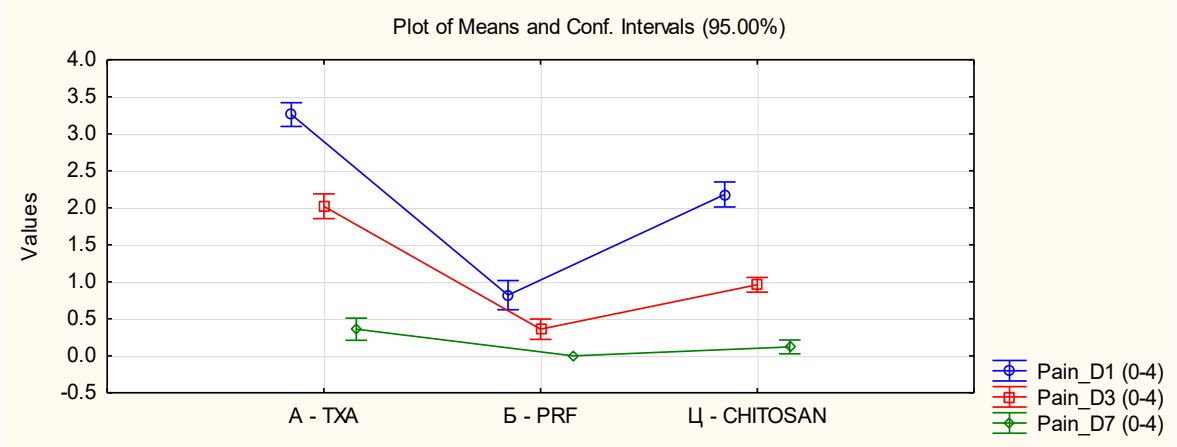


Figure 4. Mean Postoperative Pain Scores Across the Three Follow-up Periods in the Three Study Groups

Table 4a. Analysis of Variance (ANOVA) of Mean Postoperative Pain Scores Across the Three Follow-up Periods

болка	*SS - Effect*	*df - Effect*	*MS - Effect*	*SS - Error*	*df - Error*	*MS - Error*	*F*	*p*
Д1	149.4933	2	74.74667	56.38000	147	0.383537	194.8875	0.000000
Д3	70.6533	2	35.32667	34.42000	147	0.234150	150.8722	0.000000
Д7	3.3600	2	1.68000	18.80000	147	0.127891	13.1362	0.000006

Table 4a. Analysis of Variance (ANOVA) for Mean Postoperative Pain Scores Across the Three Follow-up Periods

According to the Analysis of Variance (ANOVA) test, the differences observed among the mean postoperative pain scores across the three evaluated follow-up periods were statistically significant ($p < 0.05$) ($F = 194.8875$, $p < 0.001$; $F = 150.8722$, $p < 0.001$; $F = 13.1362$, $p = 0.000006$) (Table 8a).

Regarding postoperative complications, the lowest incidence of edema was observed in patients treated with PRF, whereas hematoma formation was infrequent in all three study groups. Statistical analysis confirmed a significant association between the occurrence of edema and the type of local hemostatic agent applied.

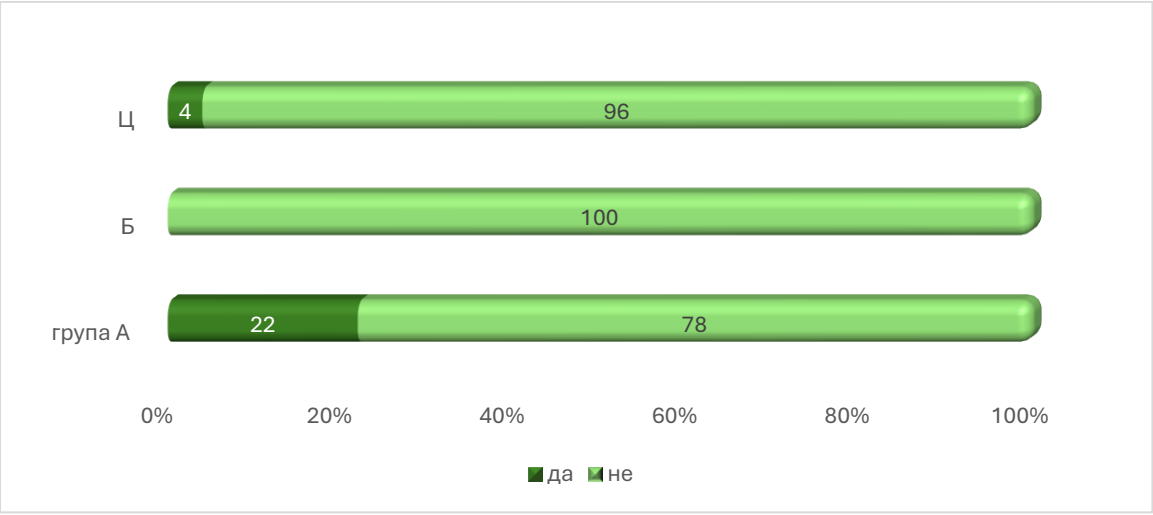


Figure 5. Distribution of Postoperative Edema as a Postoperative Complication

Hematoma formation as a postoperative complication was recorded in all three study groups. In Group A (TXA), hematoma was observed in 12.0% of patients, whereas in Groups B (PRF) and C (Chitosan), it was observed in 4.0% of patients. The observed percentage difference was not statistically significant (Difference test, p = 0.1404) (Table 9 and Figure 9a).

Furthermore, no statistically significant association was found between the occurrence of hematoma and group allocation (Pearson Chi-square = 3.42857; df = 2; p = 0.180092), indicating that the incidence of hematoma did not differ significantly among the three investigated treatment groups.

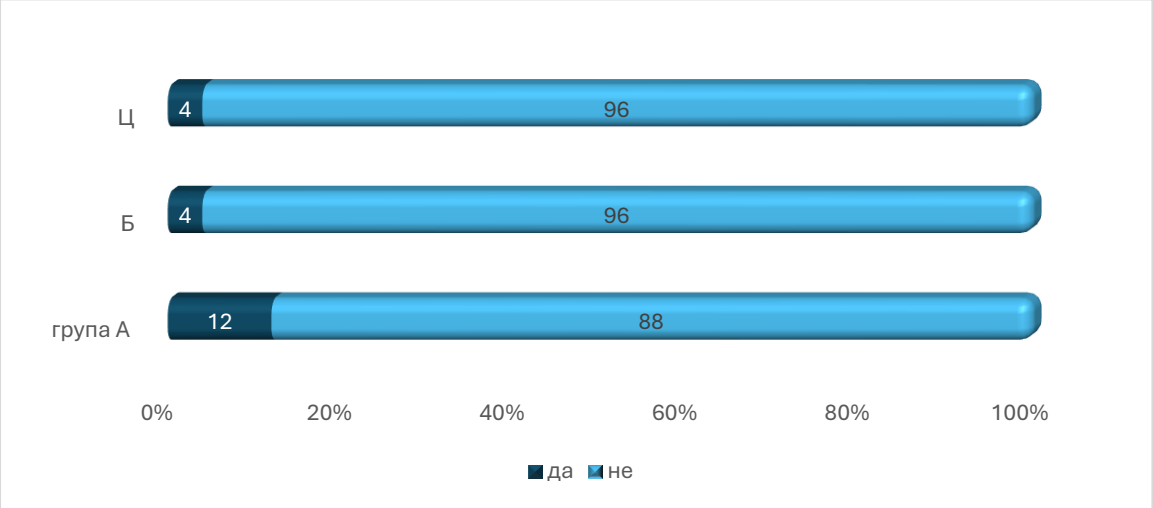


Figure 6. Distribution of Postoperative Hematoma as a Postoperative Complication

The evaluation of patient satisfaction demonstrated the highest level of satisfaction among patients treated with platelet-rich fibrin (PRF), with all participants in this group rating the treatment outcome as highly satisfactory. A high degree of satisfaction was also observed among patients treated with chitosan, whereas the lowest satisfaction scores were recorded in the tranexamic acid (TXA) group.

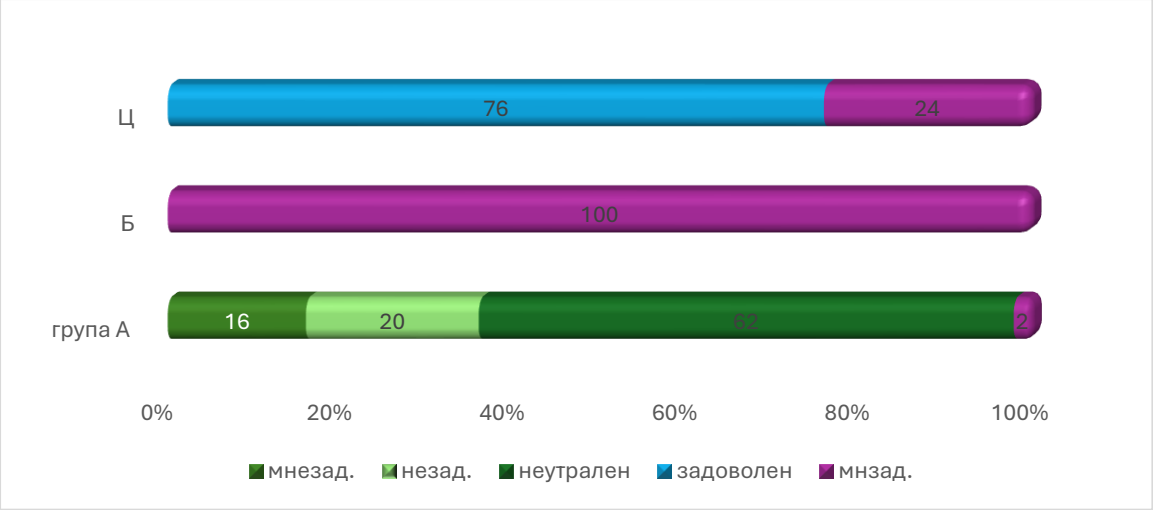


Figure 7. Patient Satisfaction Score

In the section dedicated to the interpretation of results, the findings obtained from the present comparative clinical study were critically analyzed and compared with the results reported in relevant clinical studies published in the contemporary scientific literature. The analysis focused on the hemostatic efficacy of tranexamic acid (TXA), chitosan, and platelet-rich fibrin (PRF), as well as their effects on postoperative bleeding, post-extraction wound healing, postoperative pain, edema, and overall clinical outcomes in patients receiving chronic antiplatelet therapy.

The obtained results were interpreted within the framework of current clinical recommendations and compared with the findings of previously published investigations conducted by Krishnan, Varghese, Eapen, Omar, Lillis, Lu, Ockerman, Larik, Rajendra, Sinha, Mahardawi, Minervini, Wang, and other authors who have examined the safety of dental extractions in patients undergoing antiplatelet therapy and the effectiveness of various local hemostatic agents. The comparative analysis demonstrated a high degree of agreement between the present findings and the existing body of evidence, further supporting the safety of continuing antiplatelet therapy during dental extraction procedures when appropriate local hemostatic measures are employed.

4. CONCLUSION

Based on the results obtained from the present prospective comparative clinical study, the applied methodology, the predefined research objectives, and the statistical analysis of the collected data, as well as their correlation with the available scientific literature, the following conclusions were drawn:

1. The local application of tranexamic acid (TXA), chitosan, and platelet-rich fibrin (PRF) enabled the safe and effective performance of dental extractions in patients receiving chronic antiplatelet therapy without the need for routine discontinuation of medication.
2. Chitosan demonstrated the most pronounced local hemostatic effect, exhibiting the shortest time required to achieve hemostasis. These findings indicate that chitosan is particularly suitable in clinical situations where rapid and reliable control of bleeding is required.
3. Tranexamic acid provided effective stabilization of the blood clot and reliable prevention of postoperative bleeding, representing a simple, accessible, and clinically justified local antifibrinolytic approach.
4. Although PRF did not achieve the shortest hemostasis time, it provided effective control of postoperative bleeding and exhibited the greatest regenerative potential. The PRF group demonstrated the most favorable outcomes regarding post-extraction wound healing, reduction of postoperative pain and edema, and the highest level of patient satisfaction.
5. As an autologous biomaterial rich in platelets, leukocytes, cytokines, and growth factors, PRF represents a valuable therapeutic option not only for patients receiving antiplatelet therapy but also for individuals with compromised wound healing capacity, particularly patients with diabetes mellitus and other chronic systemic diseases.
6. The findings of this doctoral dissertation support the contemporary concept that the risk of serious thromboembolic complications associated with discontinuation of antiplatelet therapy is greater than the risk of post-extraction bleeding when appropriate local hemostatic measures are applied.
7. This study represents one of the few direct comparative clinical investigations evaluating tranexamic acid, chitosan, and platelet-rich fibrin in patients receiving chronic antiplatelet therapy. The obtained findings contribute to the existing body of scientific evidence and provide valuable data for the optimization of contemporary local hemostatic protocols in oral surgery.