

# Uzroci produljenih i naknadnih krvarenja kod ugradnje dentalnih implantata

---

Narančić, Martin

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:354524>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Martin Narančić

**UZROCI PRODULJENIH I NAKNADNIH  
KRVARENJA KOD UGRADNJE  
DENTALNIH IMPLANTATA**

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za oralnu kirurgiju  
Naziv poslijediplomskog specijalističkog studija: Dentalna implantologija  
Mentor rada: prof. dr. sc. Irina Filipović Zore, Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog  
fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Martina Matijašević, prof.

Lektor engleskog jezika: Martina Matijašević, prof.

Sastav Povjerenstva za ocjenu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić, predsjednik
2. prof. dr. sc. Irina Filipović Zore
3. doc. dr. sc. Ivan Salarić

Sastav Povjerenstva za obranu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić, predsjednik
2. prof. dr. sc. Irina Filipović Zore
3. doc. dr. sc. Ivan Salarić
4. doc. dr. sc. Ivan Zajc, zamjena

Datum obrane rada: 8. srpnja 2022.

Rad sadrži:

119 stranica

5 tablica

6 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog specijalističkog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Irini Filipović Zore na nesebičnom pružanju znanja i pomoći tijekom izrade rada.

Zahvaljujem Domu zdravlja Ozalj na mogućnosti pohađanja poslijediplomskog specijalističkog studija za vrijeme rada u ordinaciji dentalne medicine.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Silvani Jukić Krmek na korisnim savjetima prilikom oblikovanja rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.

Hvala mojim dragim kolegama i prijateljima koji su uvijek uz mene.

## Sažetak

### UZROCI PRODULJENIH I NAKNADNIH KRVARENJA KOD UGRADNJE DENTALNIH IMPLANTATA

Manja učestalost komplikacija učinila je dentalnu implantologiju gotovo rutinskim postupkom. Ipak, za vrijeme ugradnje dentalnog implantata mogućnost krvarenja uvijek postoji. Točna anamneza i dobra kirurška tehnika ključni su faktori u kontroli krvarenja. Uzrok krvarenju može biti arteficialni kao npr. kirurški povrijeđena krvna žila, ili sustavni, a to je najčešće neka sistemska bolest, lijekovima izazvano krvarenje ili nasljedni i stečeni poremećaji krvarenja.

Iako novi antikoagulantni lijekovi imaju prednost poput manje interakcija s drugim lijekovima nego varfarin, nemaju ograničenja u načinu i vrsti prehrane i potrebe za krvnim testovima, doveli su doktora dentalne medicine u dva klinička problema, kao što je krvarenje u slučaju nastavka terapije i opasnost od tromboembolije u slučaju prekida terapije.

Doktor dentalne medicine mora imati temeljito znanje anatomskih varijacija kirurškog mjesta, kako bi izbjegao rizik od krvarenja, a ako do krvarenja dođe mora biti u mogućnosti da krvarenje zaustavi uporabom različitih mjera hemostaze. Nutritivni intrakoštani kanali mogu sadržavati važne arterije koje je moguće povrijediti prilikom osteotomije. To su manje opasna anastomoza alveoloantralne arterije u lateralnom zidu maksilarnog sinusa i, u slučaju presijecanja, po život opasne sublingvalne i submentalne arterije smještene u anteriornoj mandibuli. CBCT analiza može preoprativno otkriti takve anatomske strukture koje treba izbjeci, pomoći u planiranju zahvata i izboru prikladnog promjera i duljine dentalnog implantata.

**Ključne riječi:** dentalni implantat; krvarenje; hemostaza; novi antikoagulantni lijekovi; alveoloantralna arterija; sublingvalna arterija

## Summary

### CAUSES OF PROLONGED AND SUBSEQUENT BLEEDING DURING DENTAL IMPLANTS PLACEMENT

Complications in dental implant surgery are infrequent, causing the technique to become an almost a routine procedure. However, significant bleeding episode may always occur during dental implant placement. An accurate preoperative assessment of the patient followed by good surgical technique is a key factor in the management of hemostasis. The cause of bleeding can be artificial, such as surgical injury of the blood vessel, or general, and that is in most cases systemic disease, medication-induced bleeding or coagulopathies.

Although novel oral anticoagulants offer the advantage of having fewer drug interactions than warfarin, no dietary and food restrictions, and no requirements for regular blood tests, they have led clinicians to deal with two clinical issues, such as the hemorrhagic risk in case of non-interruption or the risk of thromboembolism in case of suspension of the treatment.

Doctor of dental medicine should have thorough knowledge of the anatomical features of a surgical site to avoid risks of bleeding, and if the bleeding occurs, a clinician must be able to stop the bleeding using different measures of hemostasis. Nutritive intraosseous canals may contain significant arteries that can be damaged during an osteotomy. These are less dangerous anastomosis of the alveoloantral artery in the lateral wall of the maxillary sinus and, if severed, they are life-threatening sublingual and submental arteries in the anterior mandible. A CBCT analysis can reveal such anatomical structures to be avoided pre-operatively. It can help with the treatment plan and the choice of the suitable dental implant diameter and length.

**Keywords:** dental implant; bleeding; hemostasis; novel oral anticoagulants; alveoloantral artery; sublingual artery

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. KLASIFIKACIJA KIRURŠKOG KRVARENJA .....	4
2.1. Lokalni faktori krvarenja .....	5
2.2. Opći faktori krvarenja.....	5
2.3. Krvarenje s obzirom na početak krvarenja .....	6
2.3.1. Produljeno (primarno) krvarenje.....	6
2.3.2. Naknadno (sekundarno) krvarenje .....	6
3. DIJAGNOZA POREMEĆAJA HEMOSTAZE.....	7
3.1. ANAMNEZA .....	8
3.2. KLINIČKA SLIKA .....	10
3.3. LABORATORIJSKI TESTOVI.....	10
3.3.1. Ispitivanje poremećaja primarne hemostaze .....	10
3.3.1.1. Vrijeme krvarenja.....	11
3.3.1.2. Kompletna krvna slika (KKS).....	11
3.3.1.3. Broj trombocita (TRB) .....	12
3.3.1.4. Agregometrija trombocita .....	12
3.3.1.4.1. Optička agregometrija .....	12
3.3.1.4.2. Impendancijska agregometrija.....	12
3.3.1.4.3. Lumiagregometrija .....	13
3.3.1.5. Razmaz periferne krvi .....	13
3.3.1.6. Broj retikulocita.....	13
3.3.2. Ispitivanje poremećaja sekundarne hemostaze .....	14
3.3.2.1. Vrijeme zgrušavanja.....	14
3.3.2.2. Protrombinsko vrijeme (PV) .....	14
3.3.2.3. Međunarodni normalizirani omjer (INR) .....	14
3.3.2.4. Neaktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTV).....	15
3.3.2.5. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV).....	15
3.3.2.6. Trombinsko vrijeme (TV) .....	15
3.3.2.7. Test aktivnosti fibrinogena.....	16
3.3.2.8. Mjerenje fibrinolize.....	16
3.3.2.9. Produkti razgradnje fibrina i fibrinogena .....	16
3.3.2.10. D-dimeri (DD).....	17

3.3.2.11. Specifični testovi čimbenika zgrušavanja .....	17
3.3.2.12. Probirni testovi inhibitora faktora zgrušavanja .....	18
3.3.2.13. Lupus antikoagulans (LA) .....	18
3.3.2.14. Rezistencija na aktivirani protein C (APCR) .....	18
3.4. HAS-BLED sustav procjene rizika krvarenja .....	19
4. BOLESTI KOJE POGODUJU PRODULJENOM KRVARENJU .....	21
4.1. Oštećenja i bolesti jetre.....	22
4.2. Insuficijencija koštane srži .....	22
4.3. Bubrežne bolesti (hemodijaliza) .....	22
4.4. Kemoterapija .....	22
4.5. Autoimune bolesti.....	23
4.6. Hipertenzija .....	23
4.7. Dijabetes melitus .....	23
4.8. Alkoholizam .....	23
5. POREMEĆAJI KRVARENJA .....	25
5.1. POREMEĆAJI STIJENKE KRVNIH ŽILA.....	26
5.1.1. Skorbut .....	26
5.1.2. Cushingov sindrom .....	26
5.1.3. Ehlers-Danlosov sindrom.....	26
5.1.4. Rendu-Osler-Weberov sindrom .....	27
5.2. POREMEĆAJI TROMBOCITA .....	27
5.2.1. Nasljedni poremećaji trombocita .....	27
5.2.2. Stečeni poremećaji trombocita.....	27
5.2.3. Trombocitopenije .....	27
5.2.4. Trombocitopatije .....	27
6. HEMATOLOŠKE BOLESTI .....	28
6.1. POREMEĆAJI ERITROCITA .....	29
6.1.1. Anemija.....	29
6.1.2. Policitemija vera .....	30
6.2. POREMEĆAJI LEUKOCITA.....	30
6.2.1. Leukemija .....	30
6.2.2. Limfomi .....	31
6.2.3. Multipni mijelom (plazmocitom).....	31



6.2.4. Pacijent s bolestima leukocita u ordinaciji dentalne medicine .....	32
7. POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA .....	34
7.1. NASLJEDNI POREMEĆAJI .....	35
7.1.1. Von Willebrandova bolest .....	35
7.1.2. Hemofilija A i B.....	35
7.1.3. Manjak ostalih faktora zgrušavanja .....	36
7.2. STEČENI POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA .....	36
7.2.1. Poremećaji nastali djelovanjem protuzgrušavajućih lijekova.....	36
7.2.2. Poremećaji vezani uz bolesti.....	36
7.2.2.1. Bolesti jetre .....	36
7.2.2.2. Manjak vitamina K.....	37
7.2.2.3. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK).....	37
7.3. POREMEĆAJI FIBRINOLIZE .....	37
7.3.1. Primarna fibrinoliza .....	38
7.3.2. Sekundarna fibrinoliza .....	38
8. SUVREMENI LIJEKOVI ZA KONTROLU HEMOSTAZE .....	39
8.1. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI.....	40
8.1.1. HEPARINI.....	40
8.1.1.1. Nefrakcionirani heparin (NFH) .....	40
8.1.1.2. Niskomolekularni heparin (LMWH).....	41
8.1.1.3. Pentasaharid .....	42
8.1.2. ORALNI ANTIKOAGULANSI.....	42
8.1.2.1. Varfarin .....	42
8.1.2.1.1. Perioperativni protokol kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima .....	44
8.1.3. NOVI ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI (NOAK).....	45
8.1.3.1. Direktni inhibitori trombina .....	45
8.1.3.1.1. Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> ).....	45
8.1.3.2. Inhibitori faktora Xa .....	46
8.1.3.2.1. Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> ) .....	46
8.1.3.2.2. Apixaban (Eliquis <sup>®</sup> ).....	47
8.1.3.2.3. Edoxaban (Roteas <sup>®</sup> ).....	47
8.1.3.3. Prevencija i terapija TE s novim antikoagulantnim lijekovima .....	48
8.1.3.4. Mjere opreza pri oralnokirurškim zahvatima .....	49

8.2. ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI .....	52
8.2.1. Acetilsalicilna kiselina .....	52
8.2.2. Klopido­grel .....	53
8.2.3. Dipirimidol.....	53
8.2.4. Tiklopidin.....	54
8.2.5. Blokatori glikoproteinskog (GP) IIb/IIIa trombocitnih receptora.....	54
8.2.5.1. Abciks­imab.....	54
8.2.5.2. Eptifibatid .....	54
8.2.5.3. Tirofiban.....	54
9. OSTALE SKUPINE LIJEKOVA KOJE PRODULJUJU KRVARENJE .....	55
9.1. Nesteroidni protuupalni antiin­flamatorni lijekovi (NSAID) .....	56
9.2. Herbalna i alternativna medicina .....	56
9.3. Kokain .....	56
10. HEMOSTAZA .....	57
10.1. SPONTANA HEMOSTAZA .....	58
10.1.1. Faza vaskularnog spazma .....	58
10.1.2. Faza stvaranja trombocitnog čepa .....	58
10.1.3. Faza koagulacije.....	59
10.1.3.1. Vanjski put zgrušavanja .....	59
10.1.3.2. Unutarnji put zgrušavanja .....	59
10.1.3.3. Zajednički put zgrušavanja.....	59
10.1.4. Faza fibrinolize .....	60
10.2. INSTRUMENTIRANA HEMOSTAZA .....	61
10.2.1. MEHANIČKE METODE .....	61
10.2.1.1. Površna tamponada .....	61
10.2.1.2. Jodoform tamponada .....	62
10.2.1.3. Digitalna kompresija .....	62
10.2.1.4. Šivanje .....	62
10.2.1.5. Podvez krvne žile .....	62
10.2.1.6. Izrada individualne palatinalne ploče .....	63
10.2.1.7. Koštani vosak .....	63
10.2.2. KEMIJSKE METODE.....	64
10.2.2.1. Adstrigentna sredstva i vazokonstriktori (aktivna sredstva) .....	64

10.2.2.1.1. Vodikov peroksid .....	64
10.2.2.1.2. Srebrov nitrat .....	64
10.2.2.1.3. Aluminijev klorid .....	64
10.2.2.1.4. Željezov sulfat .....	64
10.2.2.1.5. Kalcijev sulfat .....	65
10.2.2.1.6. Trikloroctena kiselina .....	65
10.2.2.1.7. Epinefrin .....	65
10.2.2.2. Apsorbirajuća sredstva (pasivna sredstva) .....	65
10.2.2.2.1. Kolagen .....	65
10.2.2.2.2. Želatinski preparati .....	66
10.2.2.2.3. Proizvodi bazirani na celulozi .....	66
10.2.2.2.4. Proizvodi bazirani na hitosanu .....	66
10.2.2.3. Antifibrinolitička topikalna/peroralna sredstva .....	67
10.2.2.3.1. Traneksamična kiselina .....	67
10.2.2.3.2. Epsilon-aminokaproična kiselina .....	67
10.2.3. BIOLOŠKE MJERE .....	67
10.2.3.1. Biološki hemostatici (aktivna sredstva) .....	67
10.2.3.1.1. Trombin .....	68
10.2.3.1.2. Fibrin .....	68
10.2.4. FIZIČKE METODE .....	69
10.2.4.1. Elektrokoagulacija .....	69
10.2.4.2. Termokauterizacija .....	69
10.2.4.3. Laseri .....	70
10.3. LOKALNE MJERE KONTROLE KRVARENJA .....	70
11. POSEBNE POSTOPERATIVNE MJERE .....	71
11.1. Kontrola bola .....	72
11.2. Herbalni suplementi .....	72
11.3. Postoperativna kontrola krvarenja .....	73
11.4. Neprekidno postoperativno krvarenje .....	73
12. INDIKACIJE ZA UPORABU POJEDINIH KRVNIH PRIPRAVAKA .....	74
12.1. Puna krv .....	75
12.2. Svježe smrznuta plazma .....	75
12.3. Koncentrat eritrocita .....	76

12.4. Koncentrat trombocita .....	76
12.5. Krioprecipitat.....	76
12.6. Koncentrat eritrocita i trombocita bez leukocita .....	76
12.7. Koncentrat trombocita s reduciranim volumenom plazme.....	76
12.8. Koncentrat pranih eritrocita i trombocita .....	77
12.9. Koncentrat ozračenih eritrocita .....	77
12.10. Koncentrat faktora IX i koncentrat protrombinskog kompleksa .....	77
12.11. Humani faktor VIII/vWF .....	77
12.12. Rekombinantni faktor VIII .....	78
13. OPĆE PREPORUKE ZA SIGURAN RAD U DENTALNOJ IMPLANTOLOGIJI .....	79
14. ANATOMSKA PODRUČJA IZ ASPEKTA KRVARENJA U DENTALNOJ IMPLANTOLOGIJI.....	81
14.1. MANDIBULA.....	82
14.1.1. MANDIBULA – PREDNJA STRANA: EKSTRAOSEALNE KRVNE ŽILE ...	82
14.1.1.1. Sublingvalna arterija.....	82
14.1.1.2. Submentalna arterija.....	83
14.1.2. MANDIBULA – PREDNJA STRANA: INTRAOSEALNE KRVNE ŽILE.....	85
14.1.2.1. Medijalni vaskularni kanal .....	85
14.1.2.2. Donja alveolarna arterija .....	85
14.1.2.3. Incizivna arterija.....	86
14.1.3. MANDIBULA – STRAŽNJA STRANA: EKSTRAOSEALNE KRVNE ŽILE .	86
14.1.3.1. Sublingvalna i submandibularna udubina .....	86
14.1.3.2. Milohioidna arterija.....	87
14.1.3.3. Obrazna arterija .....	87
14.1.3.4. Facijalna arterija .....	88
14.2. MAKSILA .....	89
14.2.1. MAKSILA: LATERALNI ZID .....	89
14.2.1.1. Gornja stražnja alveolarna arterija (AASP) .....	89
14.2.1.1.1. Mukogingivalna arterija (MGA) – ekstraosealna anastomoza .....	89
14.2.1.1.2. Alveoloantralna arterija (AAA) – ekstraosealna i/ili intraosealna anastomoza .....	90
14.2.1.1.2.1. Položaj AAA .....	90
14.2.1.1.2.2. Promjer AAA .....	91
14.2.1.1.2.3. Prevencija ozljede AAA.....	91

14.2.1.1.2.4. Postupanje u slučaju krvarenja AAA .....	92
14.2.1.2. Stražnja lateralna nosna arterija .....	92
15. RASPRAVA.....	94
16. ZAKLJUČAK .....	100
17. LITERATURA.....	102
18. ŽIVOTOPIS .....	118

## Popis skraćenica

DI – dentalni implantat

ITP – idiopatska trombocitopenična purpura

NSAID - nesteroidni upalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

mmHg – milimetar živinog stupca

KKS – kompletna krvna slika

MPV – srednji volumen trombocita (engl. *mean platelet volume*)

PDW – raspodjela trombocita u volumenu (engl. *platelet distribution width*)

TRB – trombocit

PRP – plazma bogata trombocitima (engl. *platelet rich plasma*)

ADP – adenzin difosfat

AA – arahidonska kiselina

vWF – von Willebrandov faktor

ATP – adenzin trifosfat

RTC – retikulocit

PV – protrombinsko vrijeme

F I – faktor I

F II – faktor II

F V – faktor V

F VII – faktor VII

F X – faktor X

F VIII – faktor VIII

F IX – faktor IX

F XI – faktor XI

F XII – faktor XII

INR – međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalized Ratio*)

MNPV – srednje normalno protrombinsko vrijeme (engl. *mean normal prothrombin time*)

ISI – međunarodni indeks osjetljivosti tromboplastina (engl. *International Standardization Index*)

PTV – neaktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

TV – trombinsko vrijeme

F IIa – aktivirani faktor II

MU – moždani udar

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena-1

tPA – tkivni aktivator plazminogena

FDP – produkti razgradnje fibrina (engl. *fibrine degradation products*)

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

DD – D-dimeri

VTE – venska tromboembolija

AT – arterijska tromboza

FEU - jedinice ekvivalentne fibrinogenu (engl. *Fibrinogen equivalent units*)

DDU – jedinice D-dimera (engl. *D-dimer units*)

AF – atrijska fibrilacija

LA – lupus antikoagulans

aPL – antifosfolipidna autoantitijela

APS – antifosfolipidni sindrom

dRVVT – razrijeđeno vrijeme zgrušavanja zmijskog venoma Russelove ljutice (engl. dilute Russell Viper Venom time)

F Va – aktivirani faktor V

F VIIIa – aktivirani faktor VIII

EPCR – endotelni protein C receptor (engl. *endothelial protein C receptor*)

APC – aktivirani protein C (engl. *activated protein C*)

APCR – rezistencija na aktivirani protein C (engl. *activated protein C resistance*)

DVT – duboka venska tromboza

PE – plućna embolija

FVL – faktor V Leiden

ACTH - adrenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotropic hormone*)

HL – Hodgkinov limfom

NHL – Non-Hodgkinov limfom

EBV – Epstein Barr virus

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

MM – multipli mijelom

GvHR – graft versus host reakcija

vWD – von Willebrandova bolest (engl. *von Willebrand's disease*)

F VIIIc – prokoagulantni protein faktora VIII

DDAVP - dezmopresin acetat (engl. *1-deamino-8-D-arginine vasopressin*)

ASK – acetilsalicilna kiselina  
TXA – traneksamična kiselina (engl. *tranexamic acid*)  
F XIII – faktor XIII  
SSP – svježe smrznuta plazma  
TE - tromboembolija  
F Xa – aktivirani faktor X  
NFH - nefrakcionirani heparin  
F IIa – aktivirani faktor II (trombin)  
HIT - heparinom inducirana trombocitopenija (engl. *heparin induced thrombocytopenia*)  
H-PF4 - kompleks heparin-trombocit faktor 4 (engl. *heparin-platelet factor 4 complex*)  
AVK – antagonisti vitamina K  
LMWH – niskomolekularni heparin (engl. *low molecular weight heparin*)  
anti-Xa – anti-faktor Xa  
NOAK - noviji antikoagulantni lijekovi  
NVAf - nevalvularnom atrijskom fibrilacijom  
F VIIa – aktivirani faktor VII  
PCC - koncentrat protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrates*)  
ECT – ekarinsko vrijeme zgrušavanja (engl. *ecarin clotting time*)  
COX-1 – ciklooksigenaza-1  
TXA<sub>2</sub> – tromboksan A<sub>2</sub>  
COX-2 – ciklooksigenaza-2  
cAMP – ciklički adenzin monofosfat  
GP – glikoprotein  
F III – faktor III  
F IV – faktor IV  
TAFI – inhibitor fibrinolize aktiviranim trombinom  
a. – arterija (lat. *arteria*)  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – vodikov peroksid  
AgNO<sub>3</sub> – srebrov nitrat  
AlCl<sub>3</sub> – aluminijev klorid  
Fe<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> – željezov sulfat  
CaSO<sub>4</sub> – kalcijev sulfat  
ORC – oksidirana regenerirana celuloza  
EACA – epsilon-aminokaproična kiselina (engl. *epsilon-aminocaproic acid*)



F Ia – aktivirani faktor I

LASER - engl. *light amplification by stimulated emission of radiation*

KE – koncentrat eritrocita

KT – koncentrat trombocita

CMV – citomegalovirus

EBV - Epstein-Barrov virus

CBCT – engl. *cone beam computed tomography*

m. – mišić (lat. *musculus*)

AASP – gornja stražnja alveolarna arterija (lat. *a. alveolaris superior posterior*)

AAA – alveoloantralna arterija (engl. *alveo loantral artery*)

MGA – mukogingivalna arterija

ANPL – stražnja lateralna nosna arterija (lat. *a. nasalis posterior lateralis*)

## **1. UVOD**

Postoje dokazi da su ljudi još od antičkih vremena pokušavali nadomjestiti zube umjetnim materijalima. Dentalna implantologija koja se bavi nadomještanjem korijena zuba i njegovih potpornih struktura sa biokompatibilnim materijalima je značajno unaprijedila kvalitetu života pojedinca. Zahvaljujući napretku znanosti i doprinosu brojnih stručnjaka na ovom području, dentalna implantologija je postala visoko uspješno i trajno rješenje za različite probleme bezubosti. Visokom stupnju uspješnosti svjedoče i brojne kliničke studije. Međutim, sa većim brojem postavljenih implantata, broj komplikacija raste. Ove komplikacije se odnose kako na protetsku, tako i kiruršku komponentu dentalne implantologije. Kirurške komplikacije obuhvaćaju neuspjeh implantata, neurosenzorne povrede, infekciju, krvarenje i mogući smrtni ishod (1). Produljen životni vijek populacije je učinio dentalnu implantologiju najbrže rastućim područjem u medicini. Osim toga studije su pokazale da 15 do 25 % pacijenata koji dolaze u ordinacije dentalne medicine su medicinski složeni pacijenti, što obuhvaća povijest sistemskih bolesti, uzimanje različitih lijekova, te različiti problemi vezani uz dob pacijenta (2).

Za vrijeme ugradnje dentalnog implantata (DI) ili augmentacijskih zahvata, mala količina krvarenja je uobičajena pojava. Međutim, ponekad se mogu dogoditi značajne epizode krvarenja. Do intraoperativnog krvarenja može doći uslijed incizije u visokovaskularizirano područje mukoze ili periosta, zbog anatomskih varijacija u krvnoj opskrbi, kao i zbog ozljede nutritivnih arterija alveolarne kosti. Kliničar koji se bavi dentalnom implantologijom mora biti u stanju identificirati uzrok krvarenja. To uključuje krvarenje iz malih i velikih krvnih žila i krvarenje uzrokovano lijekovima ili sistemskim poremećajima zgrušavanja.

Kontrola krvarenja prilikom ugradnje dentalnog implantata se temelji na dobroj preoperativnoj procjeni pacijenta i kvalitetnoj kirurškoj tehnici. Uzimanje detaljne medicinske anamneze će pružiti uvid u povijest bolesti, lijekove koje pacijent uzima te u eventualnu povijest prethodnih epizoda krvarenja. Ukoliko dođe do krvarenja, kliničar treba znati poduzeti mjere hemostaze koristeći različite hemostatike. To mogu biti apsorbirajuća sredstva kao gelatin i kolagen ili biološki aktivni hemostatici kao trombin ili kombinirana sredstva. Upravo zbog toga je poznavanje ciklusa hemostaze od kliničkog značaja za terapeuta. Sa ovim znanjima kliničar je u poziciji da izbjegne eventualne epizode krvarenja, ali i da odlučno i vješto djeluje u slučaju istog. Komplikacije krvarenja nije uvijek moguće izbjeći, ali je važno znati ih liječiti (1).

Svrha rada je pregledom dostupne literature razvrstati brojne uzroke koji utječu na produženo i naknadno krvarenje u dentalnoj implantologiji. To se odnosi na niz bolesti koje pogoduju krvarenju, stečene i nasljedne poremećaje zgrušavanja, terapiju kako konvencionalnim, tako i novim antikoagulantnim i antiagregacijskim lijekovima. Rad opisuje najvažnije krvne žile i njihove varijacije iz aspekta dentalne implantologije zajedno s tehnikama i sredstvima za zaustavljanje krvarenja. Uz modernu radiološku dijagnostiku, anamnezu, klinički pregled i poznavanje laboratorijskih testova, ovaj rad će doktoru dentalne medicine pomoći ne samo kod ugradnje dentalnog implantata nego i u svakodnevnom kliničkom radu.

## **2. KLASIFIKACIJA KIRURŠKOG KRVARENJA**

Krvarenje prilikom ugradnje DI donosi sa sobom niz komplikacija, počevši od smanjene vidljivosti operativnog polja, produljenja trajanja kirurškog zahvata, povećanja mogućnost fizioloških komplikacija i produljenja oporavaka pacijenta (1).

Postoperativno krvarenje je klasificirano kao:

- blago
- umjereno (krvarenje koje traje i drugi dan nakon zahvata)
- životno ugrožavajuće krvarenje (3).

Do postoperativnog krvarenja može doći uslijed brojnih faktora koji se u širem smislu dijele na lokalne i opće faktore (3, 4).

### **2.1. Lokalni faktori krvarenja**

Postoperativno krvarenje može biti lokalno, iz mekog tkiva ili kosti. Krvarenje iz mekog tkiva može nastati zbog traumatskog izvođenja zahvata koje dovodi do povrede krvnih žila (3).

U tom slučaju krvarenje dijelimo s obzirom na izvor krvarenja kao:

- Arterijsko krvarenje: svijetlo crveno, pulsirajuće krvarenje
- Vensko krvarenje: tamno crveno, neprekidno krvarenje
- Kapilarno krvarenje: svijetlo crveno, neprekidno krvarenje (1, 3).

Krvarenje iz kosti može nastati iz nutritivnih kanala kosti ili iz glavne žile koja opskrbljuje kost. Lokalna upala rane na mjestu zahvata, prisutnost infekcije, traumatsko izvođenje zahvata ili nepridržavanje pacijenta postoperativnim uputama je povezano s postoperativnim krvarenjem (3-5).

### **2.2. Opći faktori krvarenja**

U opće faktore ubrajamo najčešće pacijente sa sistemskim i urođenim poremećajima krvarenja (hemofilija, trombocitopenija, hipovitaminoza C, dijabetes, ekscesivna fibrinoliza). Stečeni problemi krvarenja mogu biti uzrokovani lijekovima, a to su najčešće pacijenti na antikoagulantnoj i antiagregacijskoj terapiji, te pacijenti sa hipertenzijom (1, 3-5).

## **2.3. Krvarenje s obzirom na početak krvarenja**

### **2.3.1. Produljeno (primarno) krvarenje**

Ovaj tip krvarenja nastaje za vrijeme kirurškog zahvata nakon incizije, podizanja režnja odnosno manipulacije mekim i tvrdim tkivima (1, 4). Produljeno krvarenje se manifestira aktivnim punjenjem usta krvlju čim se ukloni sredstvo za zaustavljanje krvi (3). Ovaj tip krvarenja se najčešće kontrolira standardnim mjerama hemostaze (1).

### **2.3.2. Naknadno (sekundarno) krvarenje**

Ovaj tip krvarenja najčešće nastaje 2 – 3 sata (reakcionarno krvarenje) nakon zahvata, zbog prestanka djelovanja vazokonstriktora (6). Javlja se kod pacijenata sa sistemskim poremećajima krvarenja i kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Krvarenje se može pojaviti i u slučaju postoperativne povrede operativnog područja koje je dovelo do pomaka krvnog ugruška. Može nastati i kao rezultat arterijskog vazospazma uslijed potpunog presijecanja arterije. Kombinacija vazospazma zajedno s vazokonstriktorom može satima odgoditi krvarenje (1). Najčešće se događa nakon otpuštanja lokalnog anestetika s vazokonstriktorom. Takav pacijent bi pojačano i produljeno krvario, ali to vazokonstriktor sprečava. Kada otpusti lokalna anestezija, počinje i obilnije krvarenje.

Krvarenje unutar 2 tjedna od kirurškog zahvata je najčešće rezultat infekcije ili traume alveole ili gingive (4, 6, 7). Kao takvo je jako rijetko u implantološkim zahvatima i generalno u dentalnoj medicini (1, 3).

### **3. DIJAGNOZA POREMEĆAJA HEMOSTAZE**



### 3.1. ANAMNEZA

Pažljivo uzimanje povijesti bolesti od velike je važnosti u kliničkoj medicini, a od izuzetnog značaja ukoliko se radi o sumnji na poremećaje krvarenja. Detaljna i sveobuhvatna anamneza najbolje ukazuje na probleme krvarenja.

Anamneza koja je koncipirana sa „tko?“, „kada?“, „gdje?“ i „što?“ jako dobro obuhvaća glavna pitanja.

#### „Tko?“

- Tko je pacijent? (spol, dob i obiteljska anamneza)

Pažljivo uzimanje obiteljske anamneze sastoji se od podataka o pojavnosti krvarenja u obitelji. To se odnosi na oba roditelja, djeda i baku s majčine strane, tete, ujake, braću i sestre te eventualno saznanje o sklopljenim istokrvnim brakovima u prijašnjim generacijama pacijenta.

#### „Kada?“

- „Kada se krvarenje dogodilo i kada je počelo?“
- „Odnosi li se na uzimanje nekakvog lijeka ili neke podležeće bolesti?“
- „Je li krvarenje nastupilo nakon kirurškog zahvata ili ozljede?“

Važno je utvrditi radi li se o spontanom krvarenju ili je krvarenje uslijedilo nakon ozljede. Obično ako pacijent navede da je sklon modricama ili je imao epizodu ekstenzivnog krvarenja nakon ozljede, upućuje da se radi o nasljednom poremećaju krvarenja. Treba utvrditi i podatke o učestalosti krvarenja. Na taj način se doznaje jesu li simptomi krvarenja postojali još u djetinjstvu ili su se nedavno pojavili. Bilo kakav podatak o krvarenju u djetinjstvu (epistaksa, krvarenje iz pupčanog batrljka, krvarenje nakon cirkumcizije) upućuje na nasljedan poremećaj krvarenja.

Povijest o transfuziji krvi i krvnim komponentama te medicinskim i kirurškim zahvatima je od velikog značaja. To se odnosi na sve operativne zahvate što uključuje i vađenje zubi, osobito ukoliko je za vrijeme ili nakon zahvata došlo do krvarenja ili je došlo do otežanog postoperativnog cijeljenja rane.

Povijest uzimanja lijekova je od ekstremne važnosti, budući da brojni lijekovi mogu interferirati sa hemostazom. Primjer je izolirana trombocitopenija kod pacijenata koji uzimaju

nekoliko lijekova. U tom slučaju treba razlučiti radi li se o lijekovima izazvanoj trombocitopeniji ili o idiopatskoj trombocitopeničnoj purpuri (ITP) (8).

Lijekovi koji pripadaju skupini koja povećava rizik od krvarenja su:

- antikoagulansi
- antitrombocitni lijekovi
- nesteroidni upalni lijekovi (NSAID, engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)
- dugotrajna antibiotska terapija
- herbalna i alternativna medicina
- citotoksična kemoterapija
- kokain (2, 9-11).

Bolesti koje uzrokuju poremećaje krvarenja:

- anemija
- leukemije
- bolesti jetre i bubrega
- hemofilija
- hipertenzija
- dijabetes
- maligne bolesti
- alkoholizam
- bolesti vezivnog tkiva (2, 9, 12-14).

Stanja koja uzrokuju obilna krvarenja:

- manjak vitamina K
- hemofilija
- trombocitopenija (15).

„Gdje?“

- „Gdje su bila mjesta krvarenja?“

Mjesta i oblik krvarenja je važno procijeniti. Je li riječ o kožnom (kutanom) krvarenju ili iz mukoznih membrana kao što su petehije, purpura, modrice, epistaksa, gingivno

krvarenje, menoragija i hematurija. Svi ovi navedeni simptomi upućuju na poremećaj krvnih žila ili poremećaj trombocita. Krvarenje u dubljim strukturama kao što su zglobovi i mišići upućuju na poremećaj faktora zgrušavanja.

### **„Kako?“**

- „Kako je krvarenje izgledalo?“

Pri ovom pitanju treba obratiti pozornost i na subjektivno pacijentovo doživljavanje krvarenja. Istraživanja su pokazala da pacijenti mogu podcijeniti ili preuveličati svoj dojam krvarenja (8).

## **3.2. KLINIČKA SLIKA**

Nakon uzimanja anamneze, slijedi klinički pregled pacijenta kako bi se utvrdila mjesta i ozbiljnost krvarenja (8, 16).

Poremećaji primarne hemostaze uključuju bolesti stijenke krvne žile i bolesti trombocita. Ovi se poremećaji klinički očituju krvarenjem primarno u kožu i sluznice, za razliku od poremećaja sekundarne hemostaze (nasljedni ili stečeni manjak čimbenika zgrušavanja) ili fibrinolize koje u pravilu obilježava krvarenje u duboke strukture tj. u mišiće, zglobove i unutarnje organe (17).

Na koži i sluznici mogu se pronaći petehije, ekhimoze, purpure, paukoliki (engl. *spider*) angiomi i ulceracije usne šupljine (9, 18). Petehije su točkasta krvarenja manja od 2 mm u promjeru. Ukoliko je krvarenje promjera 2 do 10 mm, radi se o purpuri, a iznad 10 mm riječ je o ekhimozi (19). Pacijenti mogu imati hemartroze, hematome, žuticu (zbog hemolize) kao i bljedilo (zbog anemije). Ukoliko se radi o pacijentu sa blagim poremećajem hemostaze, klinički znakovi mogu izostati, što kod težih oblika nije slučaj (9, 18).

## **3.3. LABORATORIJSKI TESTOVI**

### **3.3.1. Ispitivanje poremećaja primarne hemostaze**

Dvije kliničke pretrage imaju svrhu u procjeni primarne hemostaze, a to su vrijeme krvarenja i broj trombocita (18).

### 3.3.1.1. Vrijeme krvarenja

Radi se o kliničkom laboratorijskom testu koji se koristi za ispitivanje vazopastičnog mehanizma i agregacije trombocita (9, 20). Normalno vrijeme krvarenja iznosi 1 do 6 minuta, a dugotrajnim se smatra ono duže od 15 minuta (18).

Test se može izvesti na dva načina:

1. Mjerenje vremena krvarenja po IVY-ju je najčešća metoda. Pacijentova ruka je postavljena u razini srca, a manžeta za mjerenje krvnog tlaka je napuhana na 40 mmHg. Nakon dezinfekcije s alkoholom, ubodno mjesto se zarezuje standardiziranim instrumentom kako bi se napravio rez duljine 10 mm i dubine 1 mm na volnarnoj strani podlaktice. Korištenjem mjerača vremena krv se upija 2 puta u minuti. Vrijeme se zaustavlja kada nema daljnjeg krvarenja nakon upijanja. Normalno vrijeme krvarenja kod ove metode je manje od 8 minuta.
2. Metoda po Dukeu (*Duke's method*) je postupak kojim se krvarenje izaziva ubodnom incizijom u dezinficirani prst ili ušnu resicu sa lacetom. Dalje je postupak isti kao kod prethodno opisanog postupka. Normalno vrijeme krvarenja kod ove metode je manje od 3 minute.

Metoda mjerenja po IVY-ju je točnija, ali ima veću opasnost od stvaranja ožiljka. Metoda po Dukeu je manje točna, ali predstavlja veću opasnost za stvaranje hematoma. Obje metode nose sa sobom rizik od infekcije i krvarenja, ali i određenu dozu nelagode za pacijenta (20).

### 3.3.1.2. Kompletna krvna slika (KKS)

Kompletna krvna slika je najčešće tražen test u medicini. U potpunosti je automatiziran, relativno jeftin i pruža uvid u stanične komponente periferne krvi. Na taj se način može brzo otkriti je li pacijent anemičan, zaražen te se može grubo procijeniti hemostatska sposobnost krvi (21). Automatizirana pretraga kompletne krvne slike periferne krvi daje uvid u broj trombocita, srednji volumen trombocita (MPV, engl. *mean platelet volume*) i raspodjelu trombocita u volumenu (PDW, engl. *platelet distribution width*) (22).

### **3.3.1.3. Broj trombocita (TRB)**

Normalan broj trombocita je 150 do 400 milijuna u mililitru krvi sa vijekom života od od 10 dana (23). Ukoliko se broj trombocita smanji ispod  $10 - 20 \times 10^9/L$ , dolazi do spontanog krvarenja. Velika mogućnost krvarenja može nastati uslijed kirurškog zahvata ili traume ako se broj trombocita smanji ispod  $50 \times 10^9/L$  (18).

### **3.3.1.4. Agregometrija trombocita**

Agregometrija trombocita je laboratorijska metoda koja se koristi u svrhu kontroliranja antitrombocitne terapije, procjene preoperativnog rizika od krvarenja, dijagnostike urođenih poremećaja krvarenja i u transfuzijskoj medicini.

#### **3.3.1.4.1. Optička agregometrija**

Optička agregometrija se smatra „zlatnim standardom“ u mjerenju agregacije trombocita u uzorku plazme bogate trombocitima (PRP, *platelet rich plasma*). Zasniva se na fotometrijskom praćenju promjene u transmisiji svjetla nakon dodatka pojedinih agonista agregacije u PRP. Najčešće korišteni agonisti su: adenzin difosfat (ADP), arahidonska kiselina (AA), kolagen, epinefrin i ristocetin. Već dugo vremena je u širokoj upotrebi za kontrolu antitrombocitne terapije sa acetilsalicilnom kiselinom. Također se koristi i u dijagnostici nasljednih poremećaja zgrušavanja. Ristocetin je antibiotik, a pomaže pri spajanju von Willenbrandovog faktora (vWF) za glikoproteinski kompleks. Ukoliko vWF ili glikoproteinski kompleks nisu prisutni u krvi, agregometrija inducirana ristocetinom upućuje na postojanje von Willebrandove bolesti. Nedostaci su joj potreba za velikim uzorkom krvi, dugotrajnost izvedbe, te komplicirana priprema uzorka. Mjerenjem se dobiva krivulja agregacije, a maksimalan opseg agregacije se izražava u postotku.

#### **3.3.1.4.2. Impendancijska agregometrija**

Impendancijska agregometrija mjeri promjene u električnoj impedanciji između dvije elektrode kada se inducira agregacija trombocita dodatkom agonista agregacije. Princip je isti kao kod optičke agregometrije uz iznimku da se ova metoda može provesti i sa punom krvi i time se eliminira potreba za pretpripremom otopine trombocita. Osim toga korištenje pune krvi imitira fiziološke uvjete, budući da ostali elementi krvi također imaju utjecaj na

agregaciju trombocita. Agregacija trombocita na elektrodama uzrokuje porast električne impedancije i izražava se u omima (24).

#### **3.3.1.4.3. Lumiagregometrija**

Lumiagregometrija omogućuje istodobno mjerenje sekrecije adenin nukleotida iz granula trombocita i agregaciju trombocita budući da se kombinira s optičkom agregometrijom (25, 26). Metoda se temelji na količini otpuštenog ADP-a iz aktiviranih trombocita pod djelovanjem različitih agonista tehnikom luminiscencije. ADP se prevodi u adenozin trifosfat (ATP) koji potom reagira sa reagensom luciferin-luciferaza. Oslobođena količina svjetla je proporcionalna količini ATP-a, a mjeri se lumi-agregometrom. Metoda se koristi za utvrđivanje nedostatka broja i sadržaja gustih granula trombocita, odnosno poremećaja receptora plazmatske membrane trombocita, kao i za utvrđivanje funkcije trombocita za vrijeme trombocitopenije (25).

#### **3.3.1.5. Razmaz periferne krvi**

Ukoliko automatizirana laboratorijska pretraga pokaže nenormalan nalaz, potrebno je napraviti razmaz periferne krvi. Razmaz periferne krvi bazična je laboratorijska analiza koja se bavi citologijom stanica periferne krvi razmazane na predmetnom stakalcu. Periferni razmaz krvi se može koristiti i za ručno brojanje krvnih stanica, što je danas izuzetno rijetko. Najčešće se koristi kako bi se opisala morfologija krvnih stanica. Kod crvenih krvnih stanica opisuje se izgled, oblik, boja te eventualna intrastanična inkluzija koje upućuju na neki od oblika anemije. Normalan nalaz pod objektivom mikroskopa je 7 do 15 trombocita. Povećan broj trombocita upućuje na trombocitozu, a smanjen broj na trombocitopeniju. Retikularni oblik povećanih trombocita upućuje na neki od nasljednih sindroma (27).

#### **3.3.1.6. Broj retikulocita**

Retikulociti (RTC) su nezreli eritrociti. Nastaju u koštanoj srži i otpuštaju se u perifernu krv gdje sazrijevaju u eritrocite unutar 1 do 2 dana. Povišen ili snižen broj RTC može biti pokazatelj aktivnosti ili poremećaja u eritropoezi, što se može odnositi na anemiju ili poremećaj u funkciji koštane srži. U zdrave osobe broj RTC iznosi 0.5 do 2.5 %. Akutno ili kronično krvarenje će uzrokovati povišenje RTC u krvi. Smanjen broj RTC prisutan je kada je smanjena aktivnost koštane srži (28). Iako je gingivalno krvarenje izrazito često u dentalnoj medicini, izuzetno je rijetko uzrokovano sistemskim uzrokom. Zabilježen je slučaj spontanog

gingivalnog krvarenja uzrokovan aplastičnom anemijom – rijetkom hematološkom bolešću koju karakterizira nalaz hipoplastične koštane srži. Osim što je u laboratorijskom nalazu broj trombocita manji od  $20 \times 10^9/L$ , broj RTC je manji od 1 %. Kako bi se smanjio rizik nekontroliranog krvarenja prilikom velikih stomatoloških zahvata, pacijenta treba staviti na terapiju fibrinolitikima. Oni će smanjiti krvarenje oralne mukoze kod pacijenata sa trombocitopenijom stabilizacijom trombocitnog ugruška (29).

### **3.3.2. Ispitivanje poremećaja sekundarne hemostaze**

#### **3.3.2.1. Vrijeme zgrušavanja**

Vrijeme zgrušavanja se koristi za testiranje unutarnjeg puta zgrušavanja (9). Testiranje vremena zgrušavanja izvodi se modificiranom metodom po Daleu (*modified Dale's method*). Nakon uboda u vršak prsta, krv se skuplja u standardnu staklenu kapilaru djelovanjem kapilarnih sila. Nakon toga se svakih 30 sekundi krajnji dio kapilare lomi sve dok se ne stvori krvni ugrušak koji odlomljeni dio staklene kapilare pridržava s njenim ostatkom. Normalno vrijeme zgrušavanja iznosi 5 - 11 minuta (30).

#### **3.3.2.2. Protrombinsko vrijeme (PV)**

Normalna vrijednost PV-a se kreće 11 - 13 sekundi. PV testira vanjski put zgrušavanja, što obuhvaća prisutnost ili manjak faktora zgrušavanja: faktor I (F I), faktor II (F II), faktor V (F V), faktor VII (F VII) i faktor X (F X). PV zapravo mjeri vrijeme koje je potrebno plazmi da stvori fibrin. Mjerenje protrombinskog vremena prije kirurškog zahvata je rutinska pretraga kod brojnih pacijenata na kumarinskim preparatima, kako bi se procijenio učinak i terapijska doza istih, kao i smanjenje faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K. PV ne mjeri smanjenje faktor VIII (F VIII) i faktor IX (F IX) koji su karakteristični za hemofiliju A i B. Koristi se i za procjenu metaboličkih aspekata sinteze bjelančevina u jetri (1, 18).

#### **3.3.2.3. Međunarodni normalizirani omjer (INR)**

Slaba standardizacija protrombinskog vremena kao i brojne varijacije u vrijednostima različitih laboratorija dovele su do nekonzistentnih vrijednosti. Upravo je zbog toga trebalo uvesti standard, kako bi laboratoriji uskladili svoje rezultate. Taj međunarodni normalizirani omjer zove se INR (engl. *International Normalized Ratio*) i puno je precizniji u procjeni pacijentovog vremena krvarenja (31). INR je uvela Svjetska zdravstvena organizacija 1983.

godine (18). INR se izračunava kao omjer PV-a pacijenta izmjenjenog u sekundama sa srednjim normalnim protrombinskim vremenom (MNPV, engl. *mean normal prothrombin time*), koji predstavlja geometrijsku sredinu vrijednosti PV-a kontrolne skupine dobivene iz baze od najmanje 20 zdravih dobrovoljnih davatelja krvi i ovisi o podrijetlu tkivnog tromboplastina,  $[(PV \text{ pacijenta (s)} / MNPV \text{ (s)})]^{ISI}$ . Eksponencijalna vrijednost međunarodnog indeksa osjetljivosti tromboplastina (ISI, engl. *International Standardization Index*) ovisna je o vrsti tromboplastina i iznosi između 0.8 i 2.4 (32, 33). Za zdrave pacijente koji nisu na antikoagulantnoj terapiji vrijednost INR-a iznosi 1.0 bez obzira na ISI ili laboratorij koji vrši analizu, a za pacijente na antikoagulantnoj terapiji terapijski raspon INR-a iznosi od 2.0 do 3.0. Razine INR-a veće od 4.9 smatraju se kritičnima i povećavaju rizik od krvarenja (31).

#### **3.3.2.4. Neaktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTV).**

PTV je jednostupanjski test za mjerenja F VIII. Njime se procjenjuje unutarnji put zgrušavanja i mjeri se razina F VIII, F IX, faktor XI (F XI) i faktor (F XII) (18). Doda li se kontaktni aktivator (silicijev dioksid, kaolin, elaginska kiselina) i fosfolipidi različitog podrijetla nastaje aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV). Time je postignuta najviša razina aktivacije sustava, kao i povećana preciznost (18, 33).

#### **3.3.2.5. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)**

Pretraga aPTV je probirni test koji se koristi u procjeni manjka faktora zgrušavanja F VIII, F IX, F XI i F XII ili za mjerenje prisutnosti njihovih inhibitora (33). Ukoliko je razlika između ispitivanog i kontrolnog aPTV-a manja od 10 sekundi, smatra se normalnom vrijednosti. Vrijednost kontrolnog aPTV-a iznosi 25 - 35 sekundi (34). Smatra se produljenim ako su razine čimbenika unutarnjeg i zajedničkog puta manje od 30%. Ovo vrijeme je promijenjeno kod hemofilije A i B te u prisutnosti heparina i cirkulirajućih antikoagulansa (18). Promijenjene vrijednosti globalnih testova zgrušavanja PV-a i aPTV-a mogu ukazati na abnormalno krvarenje ili zgrušavanje (35).

#### **3.3.2.6. Trombinsko vrijeme (TV)**

TV je probirna koagulacijska pretraga koja se koristi za procjenu manjka ili kvalitativnih poremećaja fibrinogena te prisutnost aktiviranog faktora II (F IIa), koji je inhibitor trombina (33). Ovo vrijeme zapravo testira sposobnost formiranja ugruška iz



fibrinogena. Normalan raspon je 9 - 13 sekundi. Koristi se za mjerenje prisutnosti heparina i produkta razgradnje fibrina i bjelančevina koje koče pretvorbu fibrinogena u fibrin (18).

### **3.3.2.7. Test aktivnosti fibrinogena**

U većini slučajeva, fibrinogen uz pretrage PV i aPTV služi kao dio općeg probira u ispitivanju hemostaze. Normalna razina fibrinogena kreće se između 1.8 i 4.0 g/L, ali može biti različit za različite komercijalne testove fibrinogena (33). Visoke količine fibrinogena povezane su s rizikom od akutnog ishemijskog moždanog udara (MU) (35).

### **3.3.2.8. Mjerenje fibrinolize**

Razvoj i standardizacija mjerenja fibrinolize uvelike zaostaje za testovima mjerenja koagulacije. Razlog tome je što reakcija fibrinolize u normalnim uvjetima i sa zdravom krvi zna trajati satima i danima, dok je za reakciju koagulacije potrebno svega nekoliko sekundi. Bilo kakav *in vitro* dodatak aktivatora ili inhibitora ometa razumijevanje *in vitro* reakcije (36). Aktivnost fibrinolize se može pratiti fluktuacijom fibrinolitičkih komponenti kao što je cirkuliranje plazminogena i fibrinogena ili stvaranje D-dimera. Također antigenske razine inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) i tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) služe kao markeri stanja fibrinolize (37). Studije su pokazale da povišena razina inhibitora fibrinolize kao što je PAI-1 mogu biti povezani s povećanim rizikom od tromboze. Isto tako nedostatak PAI-1, iako rijedak u ljudskoj populaciji, može dovesti do povećanog rizika od krvarenja (36).

### **3.3.2.9. Produkti razgradnje fibrina i fibrinogena**

Prisutnost produkta razgradnje fibrina (FDP, engl. *fibrine degradation products*) upućuje na aktivnu ili završenu razgradnju fibrina u krvnim žilama. Produkti se mjere posebnom tehnikom prijanjanja na lateks. Takav nalaz upućuje na poremećaje u fibrinolizi ili na diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (DIK) (18). Razgradnja fibrina rezultira stvaranjem raznih topivih razgradnih produkata koji se razlikuju prema svojoj molekularnoj težini. Najmanji i najbolje okarakterizirani produkti jesu D-dimeri (DD) (35).

### 3.3.2.10. D-dimeri (DD)

D-dimeri su najmanji razgradni produkti umreženog fibrina koji nastaju u cirkulaciji fibrinolitičkim djelovanjem plazmina. Njihova koncentracija u plazmi odraz je aktivacije sustava zgrušavanja i posljedične aktivacije fibrinolitičkog sustava, pa kao takvi istovremeno predstavljaju biljeg stvaranja i razgradnje fibrinskog ugruška (38). Za mjerenje koncentracije DD dostupni su različiti kvalitativni (rezultat se izražava kao pozitivan ili negativan), polukvalitativni i kvalitativni testovi. Tu su i enzim imunoflorimetrijske metode ili lateks-imunokemijski testovi koji koriste monoklonska antitijela specifična za različite epitope DD. Glavni problem uz određivanje DD je taj što različiti komercijalni testovi za DD nisu standardizirani, jer se u metodama često koriste različita monoklonska protutijela i kalibratori (33). Pretraga DD ima svoje mjesto u dijagnostičkoj obradi bolesnika sa suspektom venskom tromboembolijom (VTE). Kako DD imaju slabu specifičnost, ne mogu se upotrebljavati za potvrdu dijagnoze, ali su korisni za isključenje sumnje na VTE. DD su istraženi u različitim kliničkim stanjima gdje je prisutna aktivacija koagulacije i fibrinolize te mogu biti korisni i u dijagnostici arterijske tromboze (AT). Visoke vrijednosti DD mogu ukazati na nastanak ugruška unutar moždane žile ili pak biti marker sistemske hiperkoagulabilnosti. Međutim, imunološka reakcija također uzrokuje simultani porast DD i fibrinogena, te pretpostavlja da je omjer DD i fibrinogena (DD/F omjer) bolji pokazatelj u smislu procjene rizika ili aktivnosti trombotskog procesa (35). Rezultati pretrage DD, izraženi u jedinicama ekvivalentnim fibrinogenu (FEU, engl. *Fibrinogen equivalent units*) približno su dva puta veći od rezultata izraženih u jedinicama D-dimera (DDU, engl. *D-dimer units*), tj. 1,0 mg/L FEU otprilike odgovara 0,5 mg/L DDU. Dogovor o poželjnoj jedinici izvještavanja još uvijek nije postignut. Rezultati D-dimera se izvještavaju u mjernim jedinicama mg/L (33). Kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji sa dijagnozom atrijske fibrilacije (AF) razina DD je povezana sa rizikom MU, smrti i većeg krvarenja. To je čini predvidljivom dijagnostičkom pretragom u kliničkom radu (39).

### 3.3.2.11. Specifični testovi čimbenika zgrušavanja

Normalna aktivnost određenog faktora zgrušavanja iznosi 60 i 150 %. Najčešće mjereni faktori zgrušavanja su: F VII, F VIII, F IX i fibrinogen (F I).

### **3.3.2.12. Probirni testovi inhibitora faktora zgrušavanja**

Koriste se u slučaju kada je razina faktora zgrušavanja zadovoljavajuća, ali unatoč tome nije moguće regulirati krvarenje (18).

### **3.3.2.13. Lupus antikoagulans (LA)**

Lupus antikoagulans predstavlja podskupinu antifosfolipidnih (aPL) autoantitijela usmjerenih na fosfolipid-vezujuće proteine zbog čega interferiraju s koagulacijskim testovima ovisnim o fosfolipidima u *in vitro* uvjetima. Prisutnost LA u plazmi povezana je s kliničkim sindromom, poznatim kao antifosfolipidni sindrom (APS), koji uzrokuje nastanak VTE i/ili AT i ponavljanih spontanih pobačaja. Pacijenti koji su pozitivni na aPL antitijela mogu razviti krvarenje zbog kapilaritisa, mikrotromboza, antiprotrombinskih antitijela, trombocitopenije i/ili prekomjerne antitrombocitne terapije. Kontroliranje krvarenja kod aPL-pozitivnih pacijenata je izazovno zbog povećanog rizika od tromboze. Ukoliko je antikoagulantna terapija prekinuta, potrebno ju je nastaviti što je prije moguće, nakon što se eventualno akutno krvarenje stavi pod kontrolu (40). Posljednjih godina objavljene su međunarodne smjernice kako bi se poboljšala laboratorijska dijagnostika LA. Unatoč tome i dalje su prisutne značajne razlike među laboratorijima koji se odnose na primjenu pojedinih testova, postupaka i rezultata ispitivanja u dijagnostici LA. Udio lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata je i dalje relativno visok, a jedni i drugi mogu imati veliki utjecaj na sigurnost i ishod liječenja bolesnika. Stoga je u laboratorijskoj dijagnostici LA neophodna primjena stupnjevito algoritma uporabom kombinacije koagulacijskih pretraga. Ovaj postupak uključuje primjenu najmanje dva probirna testa s različitim mjernim načelom i najmanje jedan potvrdni test kako bi se zadovoljili kriteriji koji dokazuju prisutnost LA. To su probirni testovi, test miješanja i potvrdni test. Najčešće korišteni testovi probira u dijagnostici LA su aPTV uz reagens osjetljiv na LA, aPTV test miješanja i razrijeđeno vrijeme zgrušavanja zmijskog venoma Russelove ljutice (dRVVT, engl. *dilute Russell's viper venom time*), test koji se izvodi i kao probirni (uz nizak sadržaj fosfolipida) i kao potvrdni (fosfolipidi u suvišku) (17).

### **3.3.2.14. Rezistencija na aktivirani protein C (APCR)**

Protein C je prirodni antikoagulant koji se sintetizira u jetri (41). Protein C inaktivira aktivirane faktore V (F Va) i VIIIa (F VIIIa), što se postiže vezivanjem trombina za trombomodulin – specifični endotelni receptor za trombin. Tim vezivanjem za

trombomodulin trombin gubi koagulacijske sposobnosti. Endotelne stanice imaju poseban endotelni protein C receptor (EPCR, engl. *endothelial protein C receptor*) koji olakšava aktivaciju proteina C djelovanjem kompleksa trombin-trombomodulin, a za nastanak aktiviranog proteina C (APC, engl. *activated protein C*) potreban je protein S kao kofaktor (42). Rezistencija na aktivirani protein C (APCR, engl. *activated protein C resistance*) je poremećaj hemostaze zbog rezistencije na APC, što dovodi do slabog antikoagulantnog odgovora i povećanog rizika od duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). APCR predstavlja smanjenu sposobnost APC da cijepanjem inaktivira F Va i F VIIIa, što dovodi do povećanog stvaranja trombina. APCR može biti nasljedna ili stečena. Nasljedni oblik nastaje zbog mutacije F V, odnosno faktora V Leiden (FVL). Laboratorijski testovi za APCR mogu se izvesti putem različitih metoda. Jedna od njih je automatizirani postupak putem komercijalnog testa dRVVT (41).

### **3.4. HAS-BLED sustav procjene rizika krvarenja**

HAS-BLED sustav procjene rizika krvarenja preporučuju europske i kanadske smjernice za AF kako bi se procijenio rizik krvarenja kod pacijenata sa AF na antikoagulantnoj terapiji (43). Sustav obuhvaća značajne faktore rizika krvarenja. HAS-BLED je akronim na engleskom jeziku za hipertenziju, abnormalnu funkciju bubrega i jetre, povijest MU, povijest ili predispoziciju krvarenja, labilni INR ( $< 60$  % vremena u terapijskom rasponu, raspon 2 - 3), stariji od 65 godina, konzumacija droga i alkohola, odnosno lijekova (antitrombocitni i NSAID) i alkohola (Tablica I) (44, 45). Ukoliko je rezultat  $\geq 3$ , potreban je oprez i reevaluacija antikoagulantne terapije (43).

Tablica I. HAS-BLED sustav procjene rizika krvarenja. Preuzeto i prilagođeno s dopuštenjem autora: Pisters R *et al.* (44)

HAS-BLED	Čimbenik rizika	Bodovi
<b>H</b>	Hipertenzija (nekontrolirana, sistolički tlak > 160 mmHg)	1
<b>A</b>	Abnormalna bubrežna / jetrena funkcija	1 ili 2
<b>S</b> (engl. <i>stroke</i> )	moždani udar (povijest MU, osobito lakunarni MU)	1
<b>B</b> (engl. <i>bleeding</i> )	Krvarenje (povijest ili predispozicija krvarenja (anemija))	1
<b>L</b>	Labilni INR (< 60 % vremena u terapijskom rasponu)	1
<b>E</b> (engl. <i>elderly</i> )	Stariji pacijenti (> 65 godina)	1
<b>D</b> (engl. <i>drugs</i> )	Droga, alkohol i lijekovi (antitrombocitni i NSAID)	1 ili 2

#### **4. BOLESTI KOJE POGODUJU PRODULJENOM KRVARENJU**

#### **4.1. Oštećenja i bolesti jetre**

Pacijenti s bolestima i oštećenjem jetre pokazuju širok spektar hematoloških oštećenja. Oslabljena sinteza proteina dovodi do smanjenja faktora i inhibitora kako hemostaze tako i fibrinolize, ali i do proizvodnje kvalitativno abnormalnih molekula ovisnih o vitaminu K. To se odnosi na faktore zgrušavanja i fibrinogen. Trombocitopenija i trombocitopatija su česte kod teških oštećenja jetre. Akutna ili kronična bolest jetre dovodi do smanjenja faktora ovisnih o vitaminu K, a to su F II, F VII, F IX, F X i protein C, dok razine ostalih faktora mogu biti normalne (18). 50 % pacijenata s bolestima jetre imaju produljen PV (INR) s mogućnosti značajnog krvarenja (2).

#### **4.2. Insuficijencija koštane srži**

Insuficijencija koštane srži odnosi se na smanjenu proizvodnju jedne ili više hematopoetskih prekursorskih stanica. Može biti stečena ili nasljedna. Količina hematopoetskih stanica je u koštanoj srži smanjena ili potpuno odsutna, što dovodi do pripadajućih citopenija, odnosno pancitopenija. Komplikacije takvog stanja su krvarenje, infekcije, maligniteti i limfoproliferativni poremećaji (46).

#### **4.3. Bubrežne bolesti (hemodijaliza)**

Krvarenje je česta i ozbiljna komplikacija akutnog i kroničnog zatajenja bubrega. Do krvarenja u uremiji najčešće dolazi zbog poremećaja u trombocit-trombocit i trombocit-endotel interakciji. Poremećaju pridonose i uremijski toksini u krvi. Unatoč poremećaju u radu trombocita, izostanak balansa između koagulacije i fibrinolize mogu dovesti pacijenta u hiperkoagulabilno stanje s opasnosti od kardiovaskularnih i trombotičnih komplikacija. Dijaliza poboljšava funkciju trombocita i smanjuje, ali ne eliminira rizik od krvarenja. Hemodijaliza pridonosi krvarenju zbog konstantne aktivacije trombocita u kontaktu s umjetnim površinama sustava za hemodijalizu i posljedičnim trošenjem njihovog koagulacijskog kapaciteta, te radi periodične primjene antikoagulansa (47).

#### **4.4. Kemoterapija**

Neke od najčešćih nuspojava kemoterapeutika su insuficijencije koštane srži, leukopenija, trombocitopenija i anemija. Zbog toga su pacijenti podložni infekcijama, intraoperativnom krvarenju i težem cijeljenju kosti.

#### **4.5. Autoimune bolesti**

Autoimune bolesti su pojam koji se odnosi na više od 80 ozbiljnih kroničnih bolesti koje mogu zahvatiti bilo koji organ. Najčešće zahvaćaju žene s pretpostavkom genetske predispozicije. Bolesti su nejasne etiologije s velikim brojem varijacija. Tu ubrajamo Sjögernov sindrom, sistemski eritemski lupus, sklerodermu i reumatoidni artritis. Potrebno je obratiti pozornost na lijekove koje pacijenti uzimaju (kortikosteroidi, imunosupresivni lijekovi). Posebnu pozornost treba obratiti na količinu NSAID prije kirurškog zahvata, budući da može doći do krvarenja. Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom povezanim s ostalim bolestima vezivnog tkiva postoji veća incidencija od resorpcije kosti i veća stopa pojavnosti krvarenja prilikom kirurškog zahvata (13).

#### **4.6. Hipertenzija**

Hipertenzija je kronična bolest sa velikom prevalencijom diljem svijeta. Zbog povezanosti ove bolesti sa brojnim komorbiditetima koji sa sobom uključuju i brojne lijekove, kao što su antiagregacijski i antikoagulantni lijekovi, važnost anamneze je od izuzetnog značaja (12). Optimalna vrijednost krvnog tlaka je 120/80 mmHg, a apsolutna kontraindikacija za bilo koji zahvat u dentalnoj medicini je krvni tlak koji  $\geq 180/110$  mmHg (9, 12). Povišen krvni tlak može uzrokovati ekstenzivno produljeno i naknadno krvarenje (12, 13). Povećani rizik od krvarenja se javlja kod nekontrolirane hipertenzije čija je vrijednost  $> 160$  mmHg, što može zahtijevati primjenu dodatnih mjera lokalne hemostaze (12, 44).

#### **4.7. Dijabetes melitus**

Dijabetes uzrokuje arteriosklerotske promjene na krvnim žilama. Takve promjene se očituju smanjenom elastičnošću krvnih žila što dovodi do smanjene mogućnosti vazokonstrikcije. Posljedica toga je produljeno krvarenje nakon oralnokirurških zahvata (13).

#### **4.8. Alkoholizam**

Velika konzumacija alkohola povezana je s kirurškim i implantološkim komplikacijama, zbog disfunkcije jetre i metabolizma te insuficijencije koštane srži, što dovodi do krvarenja, infekcija i odgođenog cijeljenja mekog tkiva. Alkohol interferira s koagulacijom na više razina i dovodi do smanjene proizvodnje trombocita (trombocitopenija), oslabljene funkcije trombocita (trombocitopatije) i smanjene fibrinolize. Pacijenti koji



zloupotrebljavaju alkohol su više podložni intra- i postoperativnim krvarenjima u dentalnoj implantologiji (2).

## **5. POREMEĆAJI KRVARENJA**

## **5.1. POREMEĆAJI STIJENKE KRVNIH ŽILA**

### **5.1.1. Skorbut**

Skorbut je bolest koja nastaje zbog smanjenog unosa vitamina C prehranom. Najčešće je povezana sa siromaštvom, nenadopunjenim nadomjescima mlijeka u djece, kod starijih koji si sami kuhaju, te kod odraslih koji su ovisnici o alkoholu, drogama, te kod mentalno zaostalih osoba. Skorbut karakterizira poremećaj u sintezi kolagena. Vitamin C je potreban za sintezu hidroksiprolina koji je osnovni sastojak kolagena. Prvi znak skorbuta je petehijalno krvarenje na vlasištu i purpura sa stražnje strane nogu koji se spajaju u ekhimoze. Krvarenje može nastati u mišićima, zglobovima, noktima i gingivi. Zahvaćenost gingive može se očitovati oticanjem, krvarenjem, sekundarnim infekcijama i klimanjem zuba. Do skorbuta dolazi ukoliko se unos vitamina C smanji ispod 10 mg na dan. Uvođenje prehrane bogatom vitaminom C, te uvođenje terapije sa 1 g vitamina C na dan, dovodi do brzog ozdravljenja (18).

### **5.1.2. Cushingov sindrom**

Cushingov sindrom nastaje zbog prevelike izloženosti organizma visokim razinama kortizola. Najčešći uzrok je egzogeni unos velikih količina kortikosteroida, kojeg može pospješiti i unos nekih herbalnih preparata. Drugi uzrok je prevelika proizvodnja kortizola nadbubrežnih žlijezda koja može biti ovisna ili neovisna o adrenokortikotropnom hormonu (ACTH, engl. *adrenocorticotropic hormone*). ACTH-ovisan Cushingov sindrom nastaje zbog adenoma hipofize ili lučenja hormona iz neoplazmi. ACTH-neovisan Cushingov sindrom nastaje zbog hiperplazije, adenoma i karcinoma nadbubrežnih žlijezda (48). Kortizol je katabolički hormon koji se luči u stresnim situacijama i dovodi do katabolizma proteina, te time i atrofije potpornog vezivnog tkiva krvnih žila (18, 48). Pacijenti mogu imati potkožno krvarenje, odnosno lako dobivati modrice. Pucanje malih krvnih žila dovodi do stvaranja nepravilnih purpura na rukama i šakama koje se zovu *purpura senilis*.

### **5.1.3. Ehlers-Danlosov sindrom**

Ehlers-Danlosov sindrom je autosomno dominantna nasljedna bolest vezivnog tkiva. Bolest karakteriziraju krvne žile kože i sluznice koje su sklone pucanju i krvarenju, te lako zadobivanje modrica. Koža je hiperelastična, a zglobovi pretjerano pokretni. Postoji 11 podtipova.

#### **5.1.4. Rendu-Osler-Weberov sindrom**

Rendu-Osler-Weberov sindrom je autosomno dominantna nasljedna hemoragijska teleangiektazija. Karakteriziraju je trajno proširene kapilare, česte epizode epistakse i gastrointestinalno krvarenje, a povezana je i sa lezijama na mozgu i plućima. Česti su perioralni i intraoralni angiomatozni čvorovi i teleangiektazije koje se nalaze na usnama, jeziku i nepcu i mogu krvariti uslijed stomatološkog zahvata. Stoga je poželjno ordinirati antibiotsku profilaksu prije planiranog zahvata.

### **5.2. POREMEĆAJI TROMBOCITA**

Poremećaji trombocita mogu biti prema etiologiji podijeljeni u 2 kategorije: nasljedni i stečeni poremećaji trombocita, te prema tipu u dodatne 2 kategorije: trombocitopenije i trombocitopatije.

#### **5.2.1. Nasljedni poremećaji trombocita**

Nasljedni poremećaji trombocita u obliku sindroma su rijetki, a razlozi njihova nastanka mogu biti razni, kao što su poremećaji receptora kritičnih za adheziju i agregaciju trombocita, do poremećaja signalnih molekula i raznih faktora potrebnih za proizvodnju i funkciju trombocita (18).

#### **5.2.2. Stečeni poremećaji trombocita**

Stečeni poremećaji broja i funkcije trombocita mogu nastati zbog ionizacijskog zračenja, citotoksične kemoterapije i lijekova kao što je acetilsalicilna kiselina i alkohol (18, 49).

#### **5.2.3. Trombocitopenije**

Trombocitopenije nastaju kada je broj trombocita smanjen. Razlog tomu mogu biti 3 mehanizma: smanjena proizvodnja trombocita u koštanoj srži, sekvestracija slezene ili ubrzana razgradnja trombocita.

#### **5.2.4. Trombocitopatije**

Trombocitopatije su kvantitativni poremećaji trombocita, a mogu nastati kao posljedica poremećaja u bilo kojoj od 3 ključne reakcije trombocita: adhezija, agregacija ili oslobađanje granula (18).

## **6. HEMATOLOŠKE BOLESTI**

## 6.1. POREMEĆAJI ERITROCITA

### 6.1.1. Anemija

Anemija je najčešći hematološki poremećaj, a definiran je nedostatkom crvenih krvnih stanica i niskom razinom hemoglobina. Etiološki mogu nastati zbog smanjene proizvodnje crvenih krvnih stanica, njihovog povećanog razaranja ili gubitka, obično krvarenjem u gastrointestinalni trakt ili menstruacijom. Anemije mogu nastati zbog nedostatka željeza u krvi, nedostatka vitamina B<sub>12</sub>, folata kao i zbog poremećaja u funkciji koštane srži. Ukoliko je razlog povećano razaranje eritrocita, nazivaju se hemolitičke anemije (2). U tu skupinu ubrajamo srpastu anemiju i talasemiju (2, 50).

Srpasta anemija je nasljedni hematološki poremećaj koju karakterizira mutacija gena  $\beta$ -lanca hemoglobina zbog čega eritrociti nisu bikonkavnog, nego srpolikog oblika. Takvima je smanjena čvrstoća i vijek života sa normalnih 120 na 14 dana, što dovodi do anemije i hipertrofije koštane srži (51). Nakon kirurškog zahvata može doći do sekundarne infekcije praćene osteomijelitisom, tako da je apsolutno kontraindicirana za dentalnu implantologiju (2).

Talasemija je genetski poremećaj sinteze hemoglobina s poremećajem u proizvodnji alfa ( $\alpha$ ) ili beta ( $\beta$ ) hemoglobinskog lanca.  $\beta$ -talasemija je najčešći oblik hemoglobinopatije, a njena težina može varirati od asimptomatskog oblika do oblika ovisnog o transfuziji.  $\alpha$ -talasemija, koja se smatrala benignom je zapravo u homozigotnom obliku fatalna (51). Teži oblici talasemije su apsolutno kontraindicirani za dentalnu implantologiju, dok relativna kontraindikacija vrijedi za blaže oblike (2).

Klinički simptomi kronične anemije su blijeda, atrofična i vulnerabilna oralna mukoza, a radiološki se može vidjeti širenje koštane srži, trabekularna sklerozacija i slaba mineralizacija novonastale kosti koja postaje krhka (51).

Anemije kojima je uzrok nedostatak željeza ili vitamina, mogu biti povezane sa jačim krvarenjem, koje remeti vidljivost operativnog polja, a može dovesti i do nastanka edema koji otežava postoperativni oporavak pacijenta. Anemičan pacijent je sklon akutnim infekcijama nakon kirurškog zahvata, ali i kroničnim infekcijama tokom života. Zbog toga treba razmotriti ordiniranje antibiotika prije i poslije stomatološkog zahvata. Smanjena gustoća kosti može imati utjecaj na inicijalnu postavu dentalnog implantata. Potrebna je nešto dulja oseointegracija takve kosti s ugrađenim dentalnim implantatom. Nakon opterećenja dentalni implantat će prenijeti sile na okolnu kost koja će potom odgovoriti većom kompenzatornom gustoćom (2).

Anemija je često posljedica nekih drugih bolesti kao što su peptički ulkus i zloćudne bolesti, koje same po sebi nisu opasne kao anemija za sebe. Kako se pri stomatološkim zahvatima ne gubi puno krvi, pacijenti s anemijom se bez opasnosti mogu podvrgnuti rutinskim stomatološkim zahvatima. Tu ubrajamo pacijente koji imaju koncentraciju hemoglobina višu od 11 g/dL i nemaju simptome hiperkinetskog krvotoka. Rizičnoj skupini pacijenata pripadaju pacijenti s razinom hemoglobina manjom od 11 g/dL, imaju simptome hiperkinetskog krvotoka i vrijednost saturacije kisika im je ispod 91 %. Kod njih je potrebno savjetovanje sa hematologom kako bi se liječio uzrok primarne bolesti ili nadomjestili eritrociti putem transfuzije krvi (9).

### **6.1.2. Policitemija vera**

Policitemija vera je mijeloproliferativni neoplastični poremećaj hematopoetskih progenitornih stanica, što dovodi do povećane proizvodnje crvenih i bijelih krvnih stanica te trombocita (52). Takav primaran oblik bolesti se smatra idiopatskom policitemijom verom. (51, 52). Sekundarna policitemija vera može nastati radi hipoksije ili pušenja i daleko je češća od primarnog oblika bolesti, stoga ju je odmah na početku dijagnostike potrebno isključiti (52). Bolest karakterizira povećanje volumena stanica i krvi, te sklonost krvarenju, trombozi i leukemijama (51, 52).

## **6.2. POREMEĆAJI LEUKOCITA**

### **6.2.1. Leukemija**

Leukemija je naziv za skupinu zloćudnih hematoloških bolesti. Karakterizira je maligna transformacija pluripotentnih prekursorskih hematopoetskih matičnih stanica (mijeloidnih ili limfoidnih) što dovodi do proliferacije i razvoja nenormalnih leukocita. Može biti akutna i kronična. Akutni oblik leukemije očituje se često s nespecifičnim simptomima. To može biti povišena tjelesna temperatura, letargija i krvarenje. Hepatosplenomegalija, limfadenopatija i mišićno-koštani simptomi u kralježnici i dugim kostima mogu biti dio dijagnoze. Odrasli imaju simptome vezane uz anemiju, kao što je kratkoća daha ili simptome koje vezujemo uz trombocitopeniju, a to je prekomjerna sklonost modricama i teški menstrualni ciklusi. Kronični oblik leukemije otkriva se slučajnom pretragom kompletne krvne slike s nalazom leukocitoze. Hepatosplenomegalija i limfadenopatija mogu biti prisutne, dok su krvarenje i sklonost modricama karakteristične za akutni oblik bolesti (53).

### **6.2.2. Limfomi**

Limfomi su heterogene zloćudne bolesti koje nastaju klonalnom proliferacijom limfocita. Različiti oblici stresa na organizam mogu pogodovati nastanku limfoma. Tu se misli na infekcije (bakterijske i virusne), autoimune upalne bolesti i razne toksične faktore koji mogu ući u interakciju sa genetskim materijalom domaćina i dovesti do limfomageneze. Jedan od široko prihvaćenih principa limfomageneze je dugotrajna izloženost imunosupresivnoj terapiji što oslabljuje prirodnu moć imunosnog sustava da otkrije i uništi stanice raka ili spriječi infekcije koje bi do njega mogle dovesti. Limfomi se u širem smislu dijele na Hodgkinov limfom (HL) i Non-Hodgkinov limfom (NHL).

HL s prevalencijom od 10% karakterizira prisutnost patoloških Hodgkin Reed-Sternberg stanica. Uzročna povezanost Epstein Barr virusa (EBV) i HL se opsežno istražuje. Ostali faktori su genetska predisponiranost, stanja imunodeficijencije (virus humane imunodeficijencije, (HIV, engl. *human immunodeficiency virus*)), te faktori okoliša (herbicidi, pesticidi). HL se očituje s bezbolnom i površinski opipljivom limfadenopatijom koja se s napretkom bolesti predvidljivo i lančano nastavlja na susjedne limfne čvorove. Metastaze se šire krvlju i u većini slučajeva supradijafragmalno.

NHL je klinički agresivan tip limfoma s prevalencijom od 90 %. Najčešći oblik je difuzni limfom velikih B-stanica. Nastaje nodalno kao simptomatska limfadenopatija, ali se može nalaziti i ekstrapodalno. U tom slučaju zahvaća gastrointestinalni trakt, a može zahvatiti štitnjaču, testise, oči, dojke, kožu i središnji živčani sustav. Nakon toga zahvaća pluća, jetru, bubrege i koštanu srž (54).

### **6.2.3. Multipni mijelom (plazmocitom)**

Multipli mijelom (MM) je treća po zastupljenosti zloćudna hematološka bolest nakon leukemije i limfoma (51). Nastaje klonalnom proliferacijom plazma stanica koje stvaraju nenormalne količine monoklonalnog paraproteina što posljedično dovodi do oštećenja ciljnih organa (55). Osim visoke razine paraproteina u serumu i urinu, bolest karakterizira plazmocitoza u koštanoj srži, destrukcija koštanog tkiva, insuficijencija ili potpuni prestanak rada bubrega s anemijom i hiperkalcijemijom (51). Etiologija MM je nepoznata (55). Simptomi uključuju zamor, slabost, gubitak tjelesne težine, bolove u kostima, dugotrajne infekcije. MM inducira fokalnu osteolizu kosti pri čemu nastaju radiolucetne *punch-out* lezije s difuznim osteopenijama i patološkim frakturama. Bolest je u svim oblicima neizlječiva s preživljenjem od 4.5 godine (51, 55).



#### 6.2.4. Pacijent s bolestima leukocita u ordinaciji dentalne medicine

Poremećaji leukocita se dijagnosticiraju detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom. Nagli pad tjelesne težine, perzistentna vrućica, limfadenopatija i sklonost krvarenju su najčešći anamnestički podaci. Kod ove skupine pacijenata postoji opasnost od produljenog krvarenja, te usporenog cijeljenja i infekcije rane nakon kirurškog zahvata. Kirurške zahvate je potrebno izvesti 10 – 14 dana prije početka planirane onkološke terapije. Opsežnije i teže zahvate je potrebno odgoditi, a manje i neodgodive zahvate je moguće izvesti uz dodatan oprez. Kemoterapija i radioterapija su metode liječenja, ali i uzrok brojnim nuspojavama i komplikacijama ove skupine onkoloških bolesnika. Tu ubrajamo sklonost primarnim i oportunističkim infekcijama, produljeno krvarenje, poremećaje zgrušavanja i u slučaju primanja koštane srži, *graft versus host* (GvHR) reakciju. Koštana srž donora može izazvati po život opasnu reakciju imunološkog sustava i upravo radi toga primatelj koštane srži je na imunosupresivnoj terapiji (9). Nedostatak neutrofila (neutropenija), kao posljedica imunosupresivne terapije, uzrokuje smanjenu mogućnost obrane od bakterijskih infekcija (2). Oportunističke infekcije nisu samo bakterijske, već i virusne i gljivične. Posljedica su nenormalne funkcije malignih i k tome nezrelih leukocita, ali i uzimanja antibiotika širokog spektra djelovanja. Maligne stanice i citostatici uzrokuju poremećaj zgrušavanja. Njihovim djelovanjem se suprimira trombocitopoeza što dovodi do smanjenog broja proizvedenih trombocita. Vidljiva su krvarenja submukoze koja mogu nastati spontano ili prilikom četkanja upaljene gingive. Uporaba lokalnih hemostatika je potrebna kod većeg krvarenja gingive.

Broj trombocita i vrijeme krvarenja su važni laboratorijski podaci na dan stomatološkog zahvata. U slučaju produljenog krvarenja i broja trombocita manjeg od  $50 \times 10^9/L$ , velike i teške kirurške zahvate je potrebno odgoditi do poboljšanja laboratorijskih parametara (9). Preoperativno i intraoperativno se može izvesti korekcija krvnih parametara koji nedostaju transfuzijom krvi, krvnom plazmom i faktorima koagulacije iz svježe smrznute plazme ili putem farmaceutskih pripravaka. To su faktori koagulacije dobiveni iz humane plazme (Immunate<sup>®</sup>) ili faktori dobiveni rekombinantnom tehnologijom (Recombine<sup>®</sup>) (56-60). Transfuzija trombocita je preoperativna mjera kod hitnih i neodgodivih zahvata ili teških krvarenja.

Ukoliko je broj trombocita veći od  $50 \times 10^9/L$ , broj leukocita  $2 \times 10^9/L$  i broj neutrofila veći od  $1 \times 10^9/L$ , a pacijent sa poremećajem leukocita dobrog zdravstvenog stanja, može se podvrći standardnom stomatološkom zahvatu. Ako je zahvat potrebno provesti, a vrijednosti leukocita i/ili neutrofila su manje od spomenutih vrijednosti, potrebno je ordinirati

antibiotsku profilaksu. Antibiotsku profilaksu je potrebno ordinirati i unutar 6 mjeseci od splenektomije. Pacijent po završetku onkološke terapije, neovisno o tome da li se oporavio od bolesti ili je u remisiji, može se podvrći oralnokirurškom zahvatu. Važno je da je opće zdravstveno stanje pacijenta dobro, a broj leukocita i trombocita unutar normalnog vrijednosnog intervala (9).

## **7. POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA**

## 7.1. NASLJEDNI POREMEĆAJI

### 7.1.1. Von Willebrandova bolest

Von Willebrandova bolest (vWD, engl. *von Willebrand's disease*) je autosomno dominantna nasljedna bolest koju karakterizira poremećaj koncentracije, strukture ili funkcije vWF (18). VWF ima dvije aktivne komponente s time da nedostatak male komponente utječe na nastanak bolesti (15). Faktor ima dvojaku funkciju. Pomaže adheziji trombocita na oštećenu stijenku krvne žile i služi kao nosač prokoagulantnog proteina faktora VIII (F VIIIc) u plazmi (18, 61). F VIIIc se nekovalentno veže za vWF čime nastaje makromolekularni kompleks F VIII (61). Klinički se očituje s blagim krvarenjem mukoze, krvarenjem mekog tkiva, menoragijom i rijetkim hemartrozama (18). Može biti nasljedni i stečeni. Nasljedni oblik ima 3 glavna tipa i trombocitni tip (62).

### 7.1.2. Hemofilija A i B

Hemofilija A i B su rijetke nasljedne bolesti zgrušavanja povezane sa mutacijom X kromosoma važnog u kodiranju F VIII i F IX (63, 64). Hemofilija A je vezana uz nedostatak male komponente F VIII, a hemofilija B uz nedostatak F IX (15, 18, 65). Bolest pogađa muške potomke, dok su ženska djeca nositelji gena (18). Pacijenti sa hemofilijom A i B se razlikuju po težini svoje bolesti, ovisno o količini funkcionalnog F VIII i F IX. Prema tome hemofilija se dijeli na lakši oblik (nezatni manjak F VIII i F IX), srednje težak oblik (značajniji manjak ili disfunkcija faktora) i težak oblik (potpuni nedostatak ili disfunkcija faktora). Za razliku od površinskih znakova krvarenja vezanih uz poremećaje trombocita, hemofilija se očituje krvarenjem u dublje strukture. To mogu biti hematomi, hemartroze, hematurija, gastrointestinalno, retroperitonealno, intrakranijalno krvarenje kao i krvarenje zbog laceracija ili spontana krvarenja kao i ona izazvana traumama (18). Prethodno savjetovanje sa hematologom je potrebno kod svih kirurških zahvata, budući da će on odlučiti da li postoji potreba za korekcijom faktora zgrušavanja koji nedostaju. Potreba za korekcijom faktora zgrušavanja je moguća u slučaju invazivnih kirurških i parodontoloških zahvata. Kod nekirurških i neinvazivnih zahvata potreba za korekcijom faktora zgrušavanja nije potrebna (9). Kako bi se osigurala preoperativna razina faktora zgrušavanja na 40 do 50 % od normalne aktivnosti, dovoljna je jednokratna bolusna primjena izostalih čimbenika na razinu od 50 do 100 %. Dovoljna postoperativna razina faktora zgrušavanja može se postići infuzijom koncentra faktora zgrušavanja, dezmopresin acetata (DDAVP, engl. *1-deamino-8-D-arginine vasopressin*), krioprecipitata ili svježe smrznute plazme (18). DDAVP je sintetski analog

vazopresina i može se ordinirati intravenski, supkutano ili intranazalno. Lijek povećava razinu F VIII u plazmi tako što potiče otpuštanje vWF koji je nosač F VIII i direktnim otpuštanjem F VIII iz Weibel-Paladijevih tjelešaca u endotelnim stanicama (63). Zahvat treba izvesti atraumatski (66). Pri završetku kirurškog zahvata preporučeno je stabilizirati krvni ugrušak dodatnim oblicima instrumentirane hemostaze, a kontrolni pregled zakazati nakon 1 – 2 dana. Lokalna hemostaza može biti u vidu lokalnog pritiska na ranu, postavljanja šavova i kolagenih spužvica, ali i primjene traneksamične kiseline (TXA, engl. *tranexamic acid*). Postoperativno je paracetamol (acetaminofen) analgetik izbora. Nesteroidne analgetike, osobito acetilsalicilnu kiselinu (ASK), je potrebno izbjegavati. Zahvate kod pacijenata sa teškim oblicima hemofilije je potrebno obaviti u bolničkim uvjetima (9).

### **7.1.3. Manjak ostalih faktora zgrušavanja**

Faktori zgrušavanja koji mogu nedostajati su: F XI, F XII, F X, F V, faktor XIII (F XIII) i F I (18).

## **7.2. STEČENI POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA**

### **7.2.1. Poremećaji nastali djelovanjem protuzgrušavajućih lijekova**

Heparin je snažni antikoagulantni lijek koji se veže s antitrombinom III. Druga skupina su kumarinski preparati kojima pripada varfarin i dikumarol (18).

### **7.2.2. Poremećaji vezani uz bolesti**

#### **7.2.2.1. Bolesti jetre**

Poremećaji krvarenja mogu biti posljedica bilo koje bolesti jetre. Sintaza koagulacijskih faktora je direktna posljedica nedostatka funkcije jetrenog parenhima. S mogućim nastankom portalne hipertenzije, a time hipersplenizma/splenomegalije, dolazi do povećane sekvestracije trombocita i trombocitopenije. Nalaz INR-a i broja trombocita je standardna laboratorijska pretraga kod pacijenata s bolestima jetre. Ukoliko je nalaz ovih parametara unutar normalnog intervala, pacijent se može podvrći standardnom stomatološkom zahvatu. Savjetovanje sa hematologom je potrebno ukoliko je INR > 2, a broj trombocita < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

### **7.2.2.2. Manjak vitamina K**

Nedostatak proizvodnje vitamina K može biti direktna posljedica dugotrajne terapije antibioticima koja uništava crijevnu floru. Vitamin K je kofaktor u sintezi F II, F VII, F IX i F X. Njegov nedostatak dovodi do manjka navedenih koagulacijskih faktora. Ovakvo stanje se može javiti i u malapsorpcijskom sindromu. On može biti direktna posljedica bolesti crijeva ili poremećaja apsorpcije vitamina topljivih u mastima. Ukoliko je nalaz INR-a  $< 2$ , sigurno je pacijentu pružiti zahvat, a ako je INR veći od navedene vrijednosti, potrebno je konzultirati hematologa (9).

### **7.2.2.3. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)**

DIK je definirana kao rašireno hiperkoagulabilno stanje koje vodi do mikrovaskularnog i makrovaskularnog zgrušavanja, kompromitiranja krvnog toka i do prestanka funkcije više organa. Najčešći uzrok nastanka DIK-a je bakterijska sepsa (30 - 50 %). Bolest se često naziva i potrošna koagulopatija i karakterizira je disbalans između koagulacije i krvarenja. Tkivni faktor se otpušta u cirkulaciju zbog traumatske ozljede endotela, liječenja maligniteta ili bakterijskih endotoksina pri čemu dolazi do aktivacije F VII (67). Tromboza je rezultat brze potrošnje faktora zgrušavanja i trombocita. Stvaranje FDP ima antihemostatska svojstva (18). Poremećena je regulacija proteina C i antitrombin III, a povećanje razine PAI-1 inhibira fibrinolizu. Sve to dovodi do povećanja krvarenja (67). Klinički simptomi uključuju krvarenje kože i mukoze i u kroničnom obliku su blagi, a u akutnom mogu biti životno ugrožavajući. Liječenje DIK-a se provodi tretiranjem osnovne bolesti, odnosno antibiotskom terapijom u slučaju sepse. U terapiji ekstenzivnog zgrušavanja, koristi se heparin i humani aktivirani protein C. (67). U slučaju kirurškog zahvata potrebna je korekcija faktora zgrušavanja svježe smrznutom plazmom i trombocita njihovom infuzijom (18).

## **7.3. POREMEĆAJI FIBRINOLIZE**

Poremećaji fibrinolize mogu dovesti do krvarenja u slučaju kada je prebrz proces razgradnje ugruška i do tromboze kada je proces razgradnje ugruška usporen.

### **7.3.1. Primarna fibrinoliza**

Primarna fibrinoliza rezultira krvarenjem i može biti uzrokovana nedostatkom prirodnih proteina koji gase sustav fibrinolize, a to su  $\alpha_2$ -antiplazmina ili PAI-1. Laboratorijski testovi pokazuju povišen fibrinogen i smanjenu razinu FDP. Smanjen klirens tPA povezan je sa produljenim krvarenjem kod pacijenata s teškom bolesti jetre. Urođeni nedostatak transglutaminaze, F XIII, koji stabilizira krvni ugrušak također dovodi do krvarenja. Primarna fibrinoliza se liječi sa svježe smrznutom plazmom (SSP) i antifibrinolitikima.

### **7.3.2. Sekundarna fibrinoliza**

Sekundarna fibrinoliza je stanje koje prati DIK, hiperkoagulabilno stanje kao predispoziciju tromboemboliji (TE). Pacijenti na dijalizi s kroničnim zatajenjem bubrega imaju poremećaj fibrinolize na razini aktivatora plazminogena. Aktivatori fibrinolize (tPA, streptokinaza, urokinaza) često se koriste u terapiji akceleriranja lize ugruška s akutnim stanjem TE kod akutnog infarkta miokarda ili akutnog MU (18).

## **8. SUVREMENI LIJEKOVI ZA KONTROLU HEMOSTAZE**



## 8.1. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI

### 8.1.1. HEPARINI

Heparini pripadaju skupini neizravnih inhibitora aktiviranog faktora X (F Xa), jer im je neophodna interakcija s antitrombinom III. Zbog toga imaju ograničenu sposobnost blokiranja F Xa vezanog za protrombinazu (68).

#### 8.1.1.1. Nefrakcionirani heparin (NFH)

Indikacija za terapiju NFH je prevencija ili liječenje VTE kao što je DVT, PE i AF. Sprječava pretjeranu koagulaciju pri operacijama, održavanju umjetne vantjelesne cirkulacije krvi i dijalize (69). Heparin je potentan antikoagulant, koji ne djeluje izravno na proces antikoagulacije, nego se spaja s antitrombinom III i pojačava njegovo djelovanje što značajno inaktivira trombin, tj. aktivirani faktor II (F IIa), F X i F IX. Tako dolazi do smanjenja stvaranja trombina i fibrina (7, 18, 32). NFH se monitorira i dozira prema nalazu aPTV (70). Vrijednosti trebaju biti 1.5 do 2 puta veće od nultog nalaza te se prema ovoj vrijednosti doza heparina povećava ili smanjuje. Broj trombocita se također mora pratiti, zbog moguće heparinom uzrokovane trombocitopenije (HIT, engl. *heparin induced thrombocytopenia*) posebno u prvih 7 dana terapije (71). Radi se o imunološkoj reakciji stvaranja IgG antitijela na NFH, odnosno na kompleks heparin-trombocitni faktor 4 (H-PF4, engl. *heparin-platelet factor 4*), što dovodi do aktivacije trombocita i otpuštanja trombocitnih prokoagulacijskih mikročestica. To dovodi do pretjeranog trošenja trombocita, smanjivanja njihovog broja, dok mikročestice potiču pretjerano stvaranje trombina, a time i visoki rizik od tromboze koja može dovesti do amputacije i smrti (71-73). Reakcija se javlja u roku od 5 - 10 dana nakon terapije heparinom, a može se javiti i nakon prestanka terapije. Na HIT treba sumnjati kao da postoji u 50 % slučajeva, kod naglog pada broja trombocita ili ukoliko broj padne ispod 100.000. Klinički se manifestira kao produžena, na terapiju refraktorna DVT ili recidivirajuća DVT. Kod redukcije, odnosno povlačenja znakova DVT ili PE (redukcija ili potpuno povlačenje otoka ekstremiteta, odnosno jasno poboljšanje pulmonalnog statusa, sa normalizacijom srčane frekvence) terapija se zamjenjuje antagonistima vitamina K (AVK). Kada se u naredna 2 - 3 dana titrira terapijska širina na vrijednost INR-a na 2.0 do 3.0, terapija heparinom se još nastavlja 1 - 2 dana i nakon toga se isključuje. Dakle, nuspojave NFH su krvarenje i trombocitopenija (71). Pacijenti koji su na terapiji heparinom najčešće su hospitalizirani, a nakon otpuštanja iz bolnice heparin se zamjenjuje kumarinskim preparatima. Heparin ima kratko vrijeme poluživota (1 - 2 sata), pa njegovo djelovanje prestaje nakon 6

sati ako je primijenjen intravenski, odnosno 24 sata ako je primijenjen supkutano. Ako je slučaj hitan, zahvat se može izvesti i prije uz primjenu protamin-sulfata koji je antagonist heparina. Kod pacijenata na dijalizi svi zahvati mogu biti izvedeni već sljedeći dan (9).

#### **8.1.1.2. Niskomolekularni heparin (LMWH)**

LMWH se primjenjuje u prevenciji i liječenju DVT (brzo i učinkovito uklanja znakove tromboflebitisa), PE i profilaktički kod kirurških, odnosno ortopedskih pacijenata s umjetnim koljenom i kukom (7, 9, 74). Indiciran je kod akutnog koronarnog sindroma, odnosno perkutane koronarne intervencije u liječenju akutnog infarkta miokarda, nestabilne angine pektoris, AF i ugradnji prenosnica, kao i hemodijalizi (7, 70). LMWH ima veću mogućnost djelovanja na F X, manje se veže na proteine plazme, endotelne stanice i makrofage te ima dulje poluvrijeme života (2 - 4 sata) (7). Upravo je zbog toga dovoljna jedna doza na dan (74). LMWH se izlučuje putem bubrega. Zbog toga je potreban oprez kod pacijenata s renalnom insuficijencijom. Akumulacija neizlučenog LMWH može dovesti do velikog krvarenja (75). Potreban je oprez i kod pretelih pacijenata kod kojih apsorpcija LMWH može biti produljena. Klinički se antikoagulantni učinak LMWH monitorira mjerenjem koncentracije anti-faktora Xa (anti-Xa). Ukoliko se LMWH dozira prema ukupnoj tjelesnoj masi, može doći do velikog porasta koncentracije anti-Xa što dovodi do povećanog rizika od krvarenja. Također bubrežni klirens može biti povećan kod pretelih pacijenata, zbog povećanog protoka krvi u bubrezima što rezultira manjom koncentracijom anti-Xa od očekivane i povećanom riziku od tromboze. Anti-Xa monitoring preporučuje se u slučaju kada ukupna tjelesna težina prelazi 150 kg (70). Monitoring se radi tako da se najviša koncentracija anti-Xa izmjeri 4 sata nakon supkutane aplikacije LMWH (75). U slučaju krvarenja antidot je protamin-sulfat, iako se pokazao kao ne sasvim učinkovit antidot, jer se njegova osjetljivost smanjuje sa smanjenjem molekularne težine heparina, kao što je u slučaju s LMWH (76). LMWH je podjednako učinkovit kao NFH u prevenciji i liječenju VTE. Prednost LMWH je što nije potreban nalaz aPTV kao kod NFH, budući da niskomolekularni fragmenti heparina manji od 6000 daltona ne prolongiraju aPTV, već inaktiviraju F Xa (70). LMWH također ima nižu incidenciju uzrokovanja HIT od NFH. Molekule LMWH su manje veličine i zbog toga manje vjerojatno reagiraju sa PF4 kompleksom (72). LMWH također izaziva manje krvarenje od NFH (77). Pacijenti na terapiji LMWH ne bi smjeli prekidati terapiju bez konzultacija s hematologom. Ako hematolog odluči da terapija može biti prekinuta, zahvat se obavlja 1 - 2 dana nakon prekida. Nakon

obavljenog zahvata terapija heparinom može se nastaviti odmah nakon što se formirao ugrušak (9).

### **8.1.1.3. Pentasaharid**

Sintetski pentasaharidi kao što je fondaparinux pripadaju novoj grupi antikoagulantnih lijekova koju nazivamo indirektni inhibitori trombina (71, 78). Ima identičnu molekularnu sekvencu kao heparin. Ne djeluje direktno na F X, već se vezuje i inhibira antitrombin III što dovodi do inaktivacije F X i posljedično do izostanka stvaranja trombina. Ima nisku molekularnu masu od 1728 daltona. Primjenjuje se supkutano, ne zahtjeva monitoring antikoagulantne aktivnosti i nema antidot (78). Karakterizira ga odlična bioraspoloživost, vrijeme poluživota 15 - 17 sati, ne vezuje se za druge proteine plazme i ne izaziva imunosnu križnu reakciju koja dovodi do HIT (71). Koristi se efikasno i sigurno kao inicijalna terapija DVT i PE s jednakim uspjehom kao LMWH i NFH (71, 78). Jedna doza na dan prilagođava se tjelesnoj težini i daje se kroz 5 dana. Naredna 2 - 4 dana uz postojeći lijek uključuje se i varfarin dok se ne uspostavi INR u rasponu od 2.0 do 3.0 (71).

## **8.1.2. ORALNI ANTIKOAGULANSI**

### **8.1.2.1. Varfarin**

Oralni antikoagulansi su terapija izbora već 50 godina (68). Kumarinskim antikoagulansima pripadaju AVK, a to su varfarin i dikumarol (9, 18). Koriste se u liječenju i prevenciji TE epizoda (68). Najčešće indikacije za njihovu primjenu su TE bolest (DVT, PE), AF, srčani infarkt i kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima (9, 68). Nove indikacije i smjernice obuhvaćaju još prokoagulantna stanja (deficit proteina C, deficit antitrombina, Faktor V Leiden i antifosfolipidni sindrom), dilativna kardiomiopatija i aneurizma lijeve klijetke (79, 80). Oni sprječavaju redukciju epoksida vitamina K u jetrenim mikrosomima (81). Također, usporavaju stvaranje trombina i ugruška blokirajući aktivnost vitamina K pri čemu dolazi do smanjene razine proteina protrombinskog kompleksa (18). To su: F II, F VII, F IX i F X, kao i endogeni proteini C i S koji djeluju na intrinzični i ekstrinzični put koagulacije, rezultirajući oštećenjem fibrina. Varfarin zahtijeva individualno titriranje doze. Ima uzak terapijski prozor (82). Terapijsko djelovanje varfarina traje 3 - 5 dana nakon prestanka terapije (9). Individualni faktori ovisni o pacijentu su dob, spol i indeks tjelesne mase. Oni zajedno uz razna stanja, bolesti i faktore okoliša (lijekovi, prehrana i alkohol)

možu utjecati na farmakokinetiku varfarina (32, 82). Interakcija varfarina s hranom ovisi o količini vitamina K u pojedinim namirnicama. Iako istraživanja govore u prilog balansiranoj prehrani, pri čemu je potrebno izbjegavati namirnice bogate vitaminom K kao što su špinat, kupus, grašak i zelena salata (83). Bilo koji lijek koji utječe na zgrušavanje krvi, kao što su ostali antikoagulansi, antiagregacijski lijekovi, NSAID i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina mogu povećati rizik od krvarenja čak iako INR nije povišen (84). Aspirin, diklofenak, diflunisal, ibuprofen i prolongirana uporaba paracetamola mogu pojačati učinak varfarina (85, 86). Smatra se da antibiotici eradikiraju crijevne bakterije zaslužne za proizvodnju vitamina K, čime se smanjuje antagonizam varfarina i pojačava njegovo djelovanje (84). Promjena flore u crijevima uzrokovana djelovanjem antibiotika također utječe na apsorpciju vitamina K (87). Eritromicin pojačava učinak varfarina smanjujući njegovo metaboliziranje u jetri (88). Penicilin također pojačava učinak varfarina (18). Klinički značajna interakcija je s metronidazolom, jer on remeti metabolizam varfarina, prolongira njegovo zadržavanje u organizmu i time povećava njegov učinak (84, 87). Ovu kombinaciju lijekova je najbolje izbjeći, odnosno smanjiti dozu varfarina za 30 do 35 % (84, 87, 89). Potreban je poseban oprez sa mikonazolom koji je antifungalni lijek, a do interakcije s varfarinom može doći i njegovom lokalnom primjenom, jer se lako apsorbira kroz upaljenu oralnu sluznicu, odnosno kroz crijeva ukoliko se proguta. On blokira enzime citokroma P-450 smanjujući metaboliziranje varfarina, čime dolazi do povećanja INR-a i opasnosti od krvarenja. U tom je slučaju bolje propisati nistatin (87). Intrakranijalno krvarenje je najopasnija komplikacija od koje se strahuje kod dugoročne antikoagulantne terapije, budući da varfarin ne samo što povećava incidenciju intrakranijalnog krvarenja, već i mortalitet povezan s tim (90).

Nalazom PV-a, odnosno INR-a i aPTV-a određuje se razina "antikoagulacije" kumarinskim lijekovima (9, 68). Preporučene razine antikoagulacije variraju između 2.0 i 3.0 za sve indikacije (7). To se odnosi na: liječenje i profilaksu venske tromboze, prevenciju sistemskog embolusa, liječenje plućne embolije, operirane srčane zaliske, akutni infarkt miokarda i fibrilaciju atrijske (79). INR u rasponu od 2.5 - 3.5 se treba održavati kod pacijenata sa umjetnim srčanim zaliscima (7). Uporaba varfarina ili heparina može dovesti do povećane koagulacije i opasnosti od tromboze ili smanjene koagulacije i opasnosti od krvarenja. Laboratorijski testovi su važan oblik praćenja djelovanja ove skupine lijekova. Izvođenje kirurških zahvata kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji je duže vrijeme kontroverza, zbog mogućnosti produljenog krvarenja (68, 91, 92). Postavlja se pitanje da li je potrebno antikoagulantnu terapiju prekinuti ili promijeniti prije zahvata, odnosno kako postići balans

između opasnosti od poslijeoperativnog krvarenja u slučaju kontinuiranog uzimanja terapije i potencijalne životno ugrožavajuće opasnosti od tromboemolije ako se terapija čak i nakratko prekine (91, 92). Pacijentima koji uzimaju kumarinsku antikoagulantnu monoterapiju mogu se obavljati jednostavniji i manji oralnokirurški zahvati bez prekidanja terapije uz osiguranje lokalne hemostaze kada je terapijska vrijednost INR-a  $< 3.5$  (uz korištenje topikalnih i lokalnih mjera hemostaze) (18, 68, 91-93). U manje kirurške zahvate ubrajamo ekstrakcije zuba, alveotomije, biopsije i frenulektomije (93). U slučaju planiranog kirurškog zahvata važno je utvrditi nepostojanje kompromitirajućih stanja i čimbenika, kao što je uzimanje antibiotika, NSAID, bolesti jetre i ostalo. Uvijek je važno imati na umu da krvarenje ne izaziva antikoagulans, već ozljeda i zbog toga je potrebno zahvate izvoditi atraumatski (91). Suradnja hematologa je potrebna ukoliko je vrijednost INR-a  $> 3.5$ . Prema laboratorijskom nalazu i težini zahvata, internista će odlučiti da li je potrebno prekinuti terapiju (7, 9, 18). U teže zahvate ubrajamo ekstrakcije sa više od 3 zuba, ugradnju DI i elektivnu kirurgiju. Opasnost od krvarenja kod ovakvih zahvata nadilazi opasnost od TE (7, 18). Antikoagulantna terapija se u ovom slučaju ukida 2 - 3 dana prije zahvata, odnosno dok se kontrolirano INR ne dovede u normalan terapijski raspon (7, 68). Ako internist procijeni da postoji rizik od razvoja TE po potrebi će pacijenta prebaciti na terapiju supkutanim heparinom (7). Kada se prekine terapija kumarinskim lijekovima, potrebno je pričekati 3 - 5 dana da bi se smanjila vrijednost INR-a. Na dan planiranog zahvata potrebno je izmjeriti vrijednost INR-a. Zahvat je moguće provesti, ako je vrijednost  $< 2.0$ . Terapija varfarinom se može nastaviti dan nakon zahvata, ako nema produljenog krvarenja. U slučaju neprekinutog uzimanja antikoagulantne terapije, postoji mogućnost kontroliranja postoperativnog krvarenja ispiranjem usne šupljine tekućinom TXA unutar 2 dana od provedenog zahvata. Dokazano je da postoperativno krvarenje direktno ne ovisi samo o INR-u, već i o postojanju lokalne upale (9).

#### **8.1.2.1.1. Perioperativni protokol kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima**

Perioperativni protokol kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima uvijek treba započeti konzultacijom s nadležnim internistom. Važna je kontrola razine INR-a. Ukoliko se INR nalazi u terapijskom rasponu kojemu je gornja granica 3.5, manji dentalni zahvati su izvedivi bez prekida i konverzije antikoagulantne terapije. Pacijenti s umjetnim srčanim zaliscima u većoj su opasnosti od TE bolesti kada se razina INR-a dovede u subterapijski raspon prekidom antikoagulantne terapije (94). Upravo zbog toga u slučaju većih oralnokirurških zahvata kod kojih se očekuje znatnije krvarenje, preporuka je terapiju

dikumarinskim antikoagulansom zamijeniti preparatom LMWH u bolničkim uvjetima uz kontrolu PV-a, INR-a i aPTV-a. (18, 94). Tako se ostvaruje balans između maksimalne hemostaze s minimalnim vremenom izostanka punog djelovanja antikoagulantne terapije (18). Preoperativni protokol zasniva se na prekidu terapije varfarinom 5 dana prije zahvata. Supkutana primjena LMWH uvodi se 3 dana prije zahvata, a 2 dana prije zahvata provjerava se razina INR-a koji ne bi trebao biti veći od 1.5. Terapija LMWH prekida se 24 sata prije zahvata, odnosno 4 do 6 sati ako se radi o NFH (95). Postoperativno se varfarin može nastaviti 12 do 24 sata od operacije uz kontrolu PV-a, INR-a i aPTV-a. Postoperativna terapija LMWH u slučaju manjeg zahvata se nastavlja nakon 24 sata, odnosno 2 do 3 dana nakon većeg zahvata, a terapija NFH 6 do 8 sati nakon zahvata (18, 95). Umjetni srčani zalisci povećavaju rizik od razvoja infektivnog endokarditisa, stoga je važno ordinirati antibiotsku profilaksu 1 sat prije zahvata (2 g amoksicilina, odnosno 600 mg klindamicina kod preosjetljivosti na penicilin) (94, 96). Kod šivanja preporuka je koristiti resorptivni konac kako bi se izbjeglo naknadno traumatiziranje tkiva prilikom uklanjanja šavova (7).

### **8.1.3. NOVI ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI (NOAK)**

Od 2013. godine postoje dvije nove skupine lijekova, a to su direktni inhibitori trombina i direktni inhibitori F Xa.

#### **8.1.3.1. Direktni inhibitori trombina**

Trombin je završni faktor koagulacije i idealan ciljni faktor antikoagulantnih lijekova. Zaslužan je za pretvorbu fibrinogena u fibrin. Za razliku od varfarina koji ima ograničenu mogućnost inhibiranja trombina vezanog za fibrin, direktni inhibitori trombina inhibiraju jednako slobodni trombin i trombin vezan s fibrinom (68).

##### **8.1.3.1.1. Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>)**

Dabigatran eteksilat (Pradaxa<sup>®</sup>) je glavni predstavnik ove skupine lijekova i uzima se 2 puta na dan. Lijek je izbora u prevenciji TE i nakon ugradnje endoproteze kuka ili koljena. Smanjuje rizik od MU, sistemske embolije kod AF. Ima mali broj interakcija s ostalim lijekovima. Izlučuje se putem bubrega, zbog čega je kontraindiciran kod teške insuficijencije bubrega i jetre. U slučaju umjerene insuficijencije bubrega daje se u nižim dozama (68).

Od 2016. godine postoji antidot za dabigatran – idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>). Radi se o humaniziranom monoklonskom protutijelu, s kratkim poluživotom od 10 sati, što znači da se dabigatran može nastaviti uzimati nakon 24 sata. U 98 % pacijenata uspješno zaustavlja krvarenje unutar jednog dana, a intraoperativna hemostaza je postignuta u 92 % pacijenata. Koristi se kada je potrebno izvesti hitne zahvate i prilikom životno ugrožavajućeg nekontroliranog krvarenja kod pacijenata na dabigatranu (97).

### **8.1.3.2. Inhibitori faktora Xa**

Ova skupina lijekova pripada sintetskim pentasaharidima koji inhibiraju istoimeni faktor i nemaju utjecaj na trombin. Za razliku od prethodno spomenutih neizravnih inhibitora F Xa kojim pripadaju heparini, izravni inhibitori F Xa blokiraju i slobodni F Xa i onaj vezan za protrombinazu (68). Ovoj skupini pripadaju rivaroxaban, apixaban i edoxaban (Tablica II) (68, 98).

#### **8.1.3.2.1. Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)**

Rivaroxaban pripada skupini direktnih inhibitora F Xa. Uzima se 1 puta na dan uz obrok koji povećava njegovu bioraspoloživost i brzo se apsorbira bez kofaktora. Doza od 10 mg se koristi kao prevencija VTE kod ortopedskih pacijenata, a doza od 15 ili 20 mg je terapija izbora kod prevencije MU u pacijenata sa sistemskom embolijom s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAf) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika. Primjenjuje se i kod liječenja DVT i PE. Kod bolesnika sa teškom, odnosno umjerenom bubrežnom insuficijencijom, smjernice su iste kao i sa dabigatranom. Poluvrijeme života se povećava kod pacijenata iznad 75 godina. Kontraindiciran je kod bolesti jetre, kod pacijenata na azolnim antimikoticima i inhibitorima HIV proteaza i u pacijenata mlađih od 18 godina. Budući da prelazi placentu i mlijeko, kontraindiciran je u trudnoći i za vrijeme dojenja. Rivaroxaban nema pripadajući antidot. Prekid terapije je dovoljan u slučaju manjeg krvarenja. Ako nastane obilno krvarenje, potrebna je transfuzija krvi, odnosno primjena aktiviranog rekombinantnog faktora VII (F VIIa) ili primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC, engl. *prothrombin complex concentrates*). Aktivni ugljen se koristi za smanjenje resorpcije uslijed predoziranja.

#### **8.1.3.2.2. Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)**

Apixaban je reverzibilni direktni inhibitor F Xa. Primjenjuje se 2 puta na dan u dozi od 2.5 ili 5 mg za prevenciju VTE u bolesnika koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena te za prevenciju MU i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF koji imaju jedan ili više čimbenika rizika. Nema specifičnog antidota.

#### **8.1.3.2.3. Edoxaban (Roteas<sup>®</sup>)**

Edoxaban je selektivni inhibitor F Xa. Primjenjuje se 1 puta na dan kao prevencija NVAF, MU, DVT, PE i kod pacijenata s drugim rizičnim čimbenicima, te dobi  $\geq 75$  godina. Utječe na parametre PV, INR i aPTV. Nema specifičnog antidota (98). U Europskoj uniji endoxaban je registriran pod nazivom Lixiana<sup>®</sup> (99).



Tablica II. Novi antikoagulantni lijekovi. Preuzeto iz: (68)

Ime lijeka →	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Karakteristike lijeka ↓			
Mehanizam djelovanja	direktni inhibitor trombina	direktni inhibitor faktora Xa	direktni inhibitor faktora Xa
Put uzimanja	per os	per os	per os
Biološka raspoloživost (%)	6	60 - 80	50
Vrijeme do vršne koncentracije (sati)	3	3	3
T <sub>1/2</sub> (sati)	12 - 17	5 - 13	9- 14
Ekstrakcija	80 % bubrezi	2/3 jetra, 1/3 bubrezi	25 % bubrezi, 75 % stolica
Doziranje	150 mg 2x/dan	20 mg/dan	5 mg 2x/dan
Doziranje kod bubrežnog oštećenja	110 mg 2x/dan	15 mg/dan (ako je klirens kreatinina 30-49 ml/min)	2.5 mg 2x/dan
Posebna upozorenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apsorpcija ovisna o pH i smanjena je pri uzimanju IPP</li> <li>• povećan rizik od krvarenja pri uzimanju verapamila/</li> <li>• amiodarona/kinidina/</li> <li>• ketokonazola</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• više koncentracije uz zatajenje bubrega ili jetre</li> <li>• aktivnost niža ako se uzima natašte te ga je potrebno uzimati nakon obroka</li> </ul>	

### 8.1.3.3. Prevencija i terapija TE s novim antikoagulantnim lijekovima

NOAK lijekovi su unaprijedili liječenje TE bolesti (68). Budući da imaju unaprijeđena farmakokinetička i farmakodinamska svojstva, pokazuju učinkovitost jednaku, ako ne i potencijalno bolju od varfarina (68, 100). Kratko vrijeme poluživota u plazmi predstavlja prednost u situacijama hitne kirurške intervencije prilikom krvarenja zbog akumulacije lijeka u krvi (100). Selektivni su i specifično su usmjereni na jedan faktor zgrušavanja, bio to trombin (faktor IIa) u slučaju dabigatrana ili F Xa u slučaju rivaroxaban, apixabana i edoxabana. Studije pokazuju da imaju predvidljiv odgovor na dozu neovisno o tjelesnoj težini, dobi i spolu (100). Upravo zbog toga moguće je koristiti fiksnu dozu koja ne zahtijeva

antikoagulacijski monitoring s vađenjem krvi koji se u slučaju AVK provodi jedanput mjesečno (79, 100). Iako postoji potreba za saznanjem koliki je stupanj “antikoagulacije” NOAK lijekova, još nema standardnih laboratorijskih pretraga kojima bi se monitoriralo djelovanje rivaroxabana i dabigatrana. Nalaz aPTV-a može služiti za uvid u antikoagulantni učinak dabigatrana, a ECT (ekarinsko vrijeme zgrušavanja) ili Hemoclot<sup>®</sup> služe za procjenu učinka lijeka. Antikoagulantno djelovanje rivaroxabana se može utvrditi specifičnim testom za spomenuti lijek putem PV/INR pretrage. Masena spektrometrija i visokotlačna tekućinska kromatografija pružaju uvid u koncentraciju lijeka (68). Pored toga NOAK lijekovi nemaju interakciju s prehranom što uvelike poboljšava kvalitetu života (100). Nemaju interakciju s lijekovima kao što su antibiotici, a sigurno je i uzajamno uzimanje sa NSAID, ali samo kao terapija akutne boli na nekoliko dana. Dugotrajno uzimanje NSAID sa NOAK lijekovima povećava rizik od krvarenja (100; 101). Zahvaljujući kratkom poluživotu u plazmi, mogućnost za razvoj toksičnosti je relativno mala, međutim treba imati na umu da postoji antidot (Praxbind<sup>®</sup>) samo za dabigatran, dok ga za ostale lijekove još nema (68, 97, 100). Nedostatak specifičnog antidota predstavlja problem u situacijama spontanog krvarenja zbog predoziranja i kod traumatskih ozljeda koje zahtijevaju hitne kirurške intervencije (100). Kratko vrijeme poluživota u plazmi može biti, s druge strane, i nedostatak kod pacijenta koji zaboravljaju redovito uzimati terapiju i time sebe izlažu povećanom riziku od sistemskog embolizma u razdoblju relativno kraćem u odnosu na prestanak uzimanja varfarina. Nedostatak NOAK lijekova je i visoka cijena naspram AVK lijekova, koju mnogi pacijenti uzimaju u obzir (68, 100). Potrebna su dodatna saznanja o djelovanju i nuspojavama ove relativno nove skupine lijekova, kao i dodatni protokoli u slučaju terapijske tranzicije između NOAK lijekova i druge skupine lijekova, prekida terapije, kao i njihovog doziranja kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (68).

#### **8.1.3.4. Mjere opreza pri oralnokirurškim zahvatima**

Za pacijente koji su na NOAK lijekovima smjernice za obavljanje oralnokirurških zahvata još uvijek se razmatraju, jer su se ti lijekovi nedavno pojavili na tržištu. Nije potrebno prekidati antikoagulantnu terapiju ili prilagođavati doze u slučaju operacija s normalnim ili niskim rizikom od krvarenja. Tu pripadaju jednostavne ekstrakcije i operacije od 45 minuta (7). Postupa se kao i sa varfarinom. Opasnost od nastanka TE epizoda pri prekidu terapije je veća od rizika za naknadnim ili produljenim krvarenjem (68). U dogovoru sa nadležnim internistom terapiju je potrebno prekinuti 24 sata prije planiranog zahvata sa visokim rizikom

od krvarenja, kao što su višestruke ekstrakcije i operacije koje traju dulje od 45 minuta. Ako je krvarenje zaustavljeno i stvoren stabilan ugrušak, lijek se može ponovno uvesti 24 sata nakon zahvata (Tablica III) (7, 68). Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i starijih od 75 godina razina lijeka u plazmi se povisuje, poluvrijeme života produljuje, a rizik od krvarenja raste. Upravo radi toga kod ove skupine pacijenata je potrebno ukinuti terapiju (Tablica IV). Preporuka je konzultirati se s nadležnim hematologom kod postupanja s pacijentima sa umjetnim srčanim zaliscima, kao i sa specijalistom ortopedom kod pacijenata koji privremeno uzimaju antikoagulantnu terapiju, a podvrgavaju se ortopedskom kirurškom zahvatu. U tom slučaju je potrebno odgoditi sve oralnokirurške zahvate, osim u hitnim slučajevima.

Postoperativno postupanje u slučaju krvarenja:

- minimalno invazivna kirurška tehnika
- lokalna kompresija gazom (gaza natopljena: vodom, fiziološkom otopinom ili 5% TXA (Cyklokapron<sup>®</sup>))
- postavljanje šavova
- apsorbirajuća spužvica (Gelatamp<sup>®</sup>)
- TXA za ispiranje usta
- fibrinsko ljepilo (68).

Tablica III. Smjernice za postupanje s dentalnim pacijentima na oralnokirurškoj terapiji.  
Preuzeto i prilagođeno iz: (68, 97)

	Varfarin	Dabigatran	Rivaroxaban
Najbolji laboratorijski testovi za procjenu utjecaja na hemostazu	PV / INR	ECT, TV, aPTV	anti faktor Xa test PV/INR i/ili aPTV*
Smjernice za postupanje kod dentalnih zahvata koji uključuju krvarenje (uključujući najkompliciranije ekstrakcije)	ukoliko INR ne prelazi 3.5 – 4, nema potrebe za mijenjanjem ili ukidanjem terapije ako se koriste lokalne mjere hemostaze	nema potrebe ukidati terapiju u pacijenata s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih rizika smanjenja hemostaze; po potrebi koristiti lokalne mjere hemostaze	nema potrebe ukidati terapiju u pacijenata s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih rizika smanjenja hemostaze; po potrebi koristiti lokalne mjere hemostaze
Smjernice za postupanje kod oralnokirurškog/maksilofacijalnog zahvata s mogućim komplikacijama prekomjernog krvarenja	prekinuti terapiju 2-3 dana prije operacije	prekinuti terapiju $\geq 24$ h prije operacije ili ranije ovisno o stanju bubrega i riziku krvarenja (Tablica V)	prekinuti terapiju $\geq 24$ h prije operacije ili ranije ovisno o stanju bubrega i riziku krvarenja
Antidot	Vitamin K	Praxbind <sup>®</sup>	nema
<p>PV- protrombinsko vrijeme, INR – internacionalni normalizirajući omjer, TV – trombinsko vrijeme, aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme</p> <p>* iako rivaroxaban malo produžuje PV/INR i aPTV, ne čini se da bi ti testovi bili klinički korisni u procjeni antikoagulantnog efekta lijeka</p>			

Tablica II. Smjernice za ukidanje terapije dabigatranom prije oralnokirurških zahvata kod pacijenata s umjerenim ili visokim rizikom od krvarenja. Preuzeto iz: (68)

Klirens kreatinina (ml/min)	Vrijeme ukidanja dabigatrana prije operacije		
	Poluvrijeme života dabigatrana (sati)	Umjereni rizik od krvarenja	Visoki rizik od krvarenja
> 80	13 (11 - 22)	24 h	2 - 4 dana
> 50 do ≤ 80	15 (12 - 34)	24 h	2 - 4 dana
> 30 do ≤ 50	18 (13 - 23)	≥ 48 h	4 dana
≤ 30*	27 (22 - 35)	2 -5 dana	> 5 dana
* Dabigatran je kontraindiciran kod ovih pacijenata			

## 8.2. ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI

Primjenjuju se u prevenciji arterijske i venske tromboze, kod pacijenata s ishemijskim srčanim bolestima, umjetnim srčanim zaliscima i stentovima i kod pacijenata s rizikom od MU i cerebrovaskularnih bolesti (7).

### 8.2.1. Acetilsalicilna kiselina

Antiagregacijski lijekovi utječu na smanjeno zgrušavanje krvi tako što inhibiraju agregaciju trombocita (7). Acetilsalicilna kiselina (Aspirin<sup>®</sup>) acetilacijom ireverzibilno inhibira endotelnu ciklooksigenazu-1 (COX-1) čime se inhibira sinteza tromboksana A2 (TXA2) i posljedično ometa agregacija trombocita (7, 9, 102). Učinak ASK je nepovratan na trombocite i traje cijeli vijek trombocita (7 – 10 dana) (103).

Fiziološki mehanizam karakterizira aktivacija fosfolipaze A2 koja djeluje na staničnu membranu trombocita pri čemu dolazi do otpuštanja AHA. Zatim COX-1 djeluje na AA što dovodi do stvaranja TXA2. TXA2 je snažni aktivator trombocita koji osim što potiče degranulaciju i agregaciju trombocita, ima i vazokonstriksijsko djelovanje (7, 104). Budući da ASK inhibira ciklooksigenazu i smanjuje razinu TX2, dolazi do produljenja vremena krvarenja (104).

Kao antiagregacijsko sredstvo u niskim dozama (75 – 100 mg) koristi se u liječenju tranzitorne ishemične atake, MU i nestabilne angine pektoris; kao sekundarna prevencija cerebrovaskularnih incidenata; kao primarna i sekundarna prevencija infarkta miokarda i nakon postavljanja srčanih prenosnica i umjetnih zalistaka (9, 105).

Pri većim terapijskim dozama dolazi do smanjenog otpuštanja trombocita iz koštane srži, kao i do inhibicije vaskularne ciklooksigenaze-2 (COX-2) u endotelu krvnih žila čime se

smanjuje stvaranje prostaciklina koji imaju vazodilatacijski učinak uz smanjenje agregacije trombocita (7, 9). Sposobnost modificiranja enzimatske aktivnosti COX-2, pri čemu nastaju lipoksini, pripisuje ASK i protuupalna svojstva, stoga se vrlo često koristi i kao protuupalni lijek kod reumatskih bolesti (9, 106). Pacijenti ga često nekritički i u nepotrebno velikim količinama koriste kao analgetik-antipiretik (9). Dosadašnje studije i prikazi slučaja ukazuju da kod manjih oralnokirurških zahvata monoterapiju ASK u niskim dozama ili terapiju drugim antiagregacijskim lijekovima ne treba prekidati, jer se ne očekuje ozbiljnije postoperativno krvarenje (103). Ako se radi o većem zahvatu terapiju ASK treba prekinuti 7 dana prije zahvata (107). Ako se nakon zahvata formira normalan ugrušak i nema produljenog krvarenja, terapija ASK se može nastaviti dan nakon zahvata (9).

### **8.2.2. Klopidoĝrel**

Klopidoĝrel (Pigrel<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>, Zyllit<sup>®</sup>) pripada skupini lijekova koje nazivamo inhibitorima ADP-a (7). Trombociti se aktiviraju posredstvom ATP-a. Klopidoĝrel selektivno i ireverzibilno inhibira vezanje fibrinogena na trombocite, tako što značajno smanjuje razinu ADP-a, zbog čega posljedično ne dolazi do aktivacije membranskog glikoproteina IIb/IIIa. Trombociti su inaktivirani za cijeli svoj životni vijek (108). Ne djeluje na sintezu TXA2 i prostaciklina (105). Koristi se za prevenciju vaskularne ishemije kod pacijenata sa simptomatskom aterosklerozom (108). Djelotvoran je u kombinaciji sa ASK u liječenju akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST-segmenta (109). U bolesnika kod kojih slijedi perkutana intervencija ordinira se u dozi od 300 mg, te se nastavlja još mjesec dana u dozi od 75 mg/dan (105). Kod dvostruke antiagregacijske terapije klopidoĝrelom i ASK, ovisno o složenosti kirurškog zahvata, znatno je povećan rizik od poslijeoperativnog krvarenja (108). Zbog toga je potrebno prekinuti terapiju klopidoĝrelom 5 do 7 dana prije zahvata, a terapiju nastaviti sa ASK (108, 110). Postoperativno je moguće vratiti terapiju 24 sata nakon zahvata (7).

### **8.2.3. Dipirimidol**

Adenozin je snažni pokretač agregacije trombocita (102). Dipirimidol (Persantin<sup>®</sup>) blokira transport adenozina u trombocite, eritrocite i endotelne stanice, što do vodi do porasta ekstracelularnog adenozina (7). Drugi mehanizam djelovanja je inhibiranje enzima fosfodiesteraze pri čemu dolazi do povećanja koncentracije cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) u trombocitima (105). Oba načina vode do inhibicije agregacije trombocita (102).

#### **8.2.4. Tiklopidin**

Tiklopiridin (Ticlid<sup>®</sup>, Tagren<sup>®</sup>) je tienopiridinski pripravak koji blokira ADP receptore na trombocitima i time smanjuje vezivanje ADP-a. Ne djeluje na cAMP trombocita. Regulira adhezivna receptorska mjesta na membrani trombocita. Sve rjeđe se primjenjuje (105).

#### **8.2.5. Blokatori glikoproteinskog (GP) I Ib/IIIa trombocitnih receptora**

Ova skupina lijekova blokira glikoprotein na membrani trombocita i time sprječavaju složeni proces vezanja fibrinogena i agregaciju trombocita. Ovoj skupini pripadaju: abciksimab, eptifibatid i tirofiban.

##### **8.2.5.1. Abciksimab**

Abciksimab (ReoPro<sup>®</sup>) je prvi blokator GP I Ib/IIIa. Abciksimab je antigen vezujući fragment za GP I Ib/IIIa receptor dobiven iz naknadno humaniziranog monoklonskog protutijela. Djelovanje mu se temelji na ukriženoj reakciji sa receptorom (111). Ima najveći afinitet za receptor od ostalih lijekova ove skupine i ne zahtijeva prilagođavanje doze u slučaju oštećenja bubrežne funkcije (102).

##### **8.2.5.2. Eptifibatid**

Eptifibatid (Integrilin<sup>®</sup>) je sintetički heptapeptid koji djeluje specifično na GP I Ib/IIIa. Primjenjuje se kod akutnog koronarnog sindroma, angioplastike s balonom, izravnoj arteriektomiji ili onoj s kateterom, kao i angioplastici. Nije imunogen pa se može opetovano primijeniti. U slučaju akutnog infarkta miokarda lijek je izbora u kombinaciji s heparinom i ASK.

##### **8.2.5.3. Tirofiban**

Tirofiban (Aggrastat<sup>®</sup>) djeluje specifično na GP I Ib/IIIa receptore. Ima slično indikacijsko područje kao i eptifibatid s iznimkom da se ne primjenjuje unutar godine dana od cerebrovaskularnog inzulta (105).

## **9. OSTALE SKUPINE LIJEKOVA KOJE PRODULJUJU KRVARENJE**



### **9.1. Nesteroidni protuupalni antiinflamatorni lijekovi (NSAID)**

NSAID smanjuju proizvodnju prostaglandina čime inhibiraju ciklooksigenazu. Oni inhibiraju COX-1 i COX-2. Protuupalni, analgetski i antipiretski učinak duguju inhibiciji COX-2, dok zbog inhibicije COX-1 izazivaju gastropatiju, nefropatiju, ali i produljeno vrijeme krvarenja (112).

### **9.2. Herbalna i alternativna medicina**

Biljni pripravci i prehrambene dopune iz slobodne prodaje uvelike se koriste kao alternativa konvencionalnoj medicini. Oni sadržavaju aktivne sastojke koji izazivaju neželjene učinke, interferiraju s propisanim lijekovima i povezani su s kirurškim komplikacijama (2). Biljni pripravci remete učinak anestezije i djeluju kao jaki antikoagulansi sprječavajući formiranje ugruška. Važno je znati da svi biljni pripravci uzrokuju disfunkciju trombocita. Važno je prestati uzimati sve oblike biljnih pripravaka najmanje 7 dana, pa i do 2 tjedna prije velike operacije (2, 10). Pojedini biljni proizvodi potiču krvarenje, pospanost ili izazivaju nuspojave vezano uz kardiovaskularni sustav koje treba uzeti u obzir prije bilo kakvog kirurškog zahvata. Ginko biloba, ginseng i češnjak zasebno ili u kombinaciji imaju potencijalan antitrombocitni učinak i jako interferiraju s propisanim antitrombocitnim lijekovima (10).

### **9.3. Kokain**

Kokain uzrokuje rizik od krvarenja interakcijom s drugim lijekovima, kao što su antiagregacijski lijekovi (npr. tiklopiridin) (11, 113). Kokain zaustavlja razgradnju ove skupine lijekova, tako da njihovo zadržavanje u organizmu povećava rizik od krvarenja (11).

## **10. HEMOSTAZA**

## 10.1. SPONTANA HEMOSTAZA

Hemostaza je fiziološki proces kojemu je svrha zaustaviti krvarenje na mjestu ozljede, te istodobno očuvati nesmetani protok krvi u organizmu (23). Ona predstavlja dinamičku ravnotežu između koagulacije (stvaranja ugruška) i fibrinolize (razgradnje ugruška) i obuhvaća interakciju između 4 faze svrstane unutar 3 velike kategorije hemostaze (Tablica V) (6, 32, 114).

Tablica V. Podjela hemostaze.

<b>I. Primarna hemostaza</b>	
1.	faza vaskularnog spazma
2.	faza stvaranja trombocitnog čepa
<b>II. Sekundarna hemostaza</b>	
3.	faza koagulacije
	vanjski put zgrušavanja unutarnji put zgrušavanja zajednički put zgrušavanja
<b>III. Tercijarna hemostaza</b>	
4.	faza fibrinolize

### 10.1.1. Faza vaskularnog spazma

Ova faza obuhvaća brzu konstrikciju oštećenih krvnih žila kako bi spriječila gubitak krvi. Takvu reakciju potiču receptori za bol, oštećenje glatkih mišića, te trombociti koji otpuštaju serotonin koji djeluje kao vazokonstriktor. Trombociti su mali stanični fragmenti bez jezgre koji nastaju iz megakariocita koji potječu iz koštane srži (6).

### 10.1.2. Faza stvaranja trombocitnog čepa

Ova faza nastaje kao reakcija trombocita na eksponirani kolagen u zidovima oštećenih krvnih žila. Poznata je još i kao primarna hemostaza (6). Trombociti adheriraju na oštećenu stijenku krvne žile, ali i i međusobno kako bi stvorili trombocitni ugrušak i spriječili istjecanje krvi. Promotori koagulacije su niz supstanci koje se otpuštaju iz oštećene krvne žile i degranuliranih trombocita (TXA<sub>2</sub>, serotonin, F V, ADP, fosfolipide), ali i vWF koji se u topivom stanju nalazi stalno u cirkulaciji. Oni pokreću iduću fazu zgrušavanja krvi (6, 23, 32).

### **10.1.3. Faza koagulacije**

Faza koagulacije je ujedno i završna faza hemostaze i sudjeluje u aktivaciji serije faktora zgrušavanja, koji se sintetiziraju u jetri. Cijeli proces se odvija preko unutarnjeg i vanjskog puta koagulacije poznatog i kao sekundarna hemostaza. Kao rezultat toga nastaje enzimski kompleks – aktivator protrombina koji neaktivni protein krvne plazme protrombin prevodi u aktivni trombin. Trombin zatim aktivira neaktivni protein plazme fibrinogen u fibrin tako da ga razdvaja na dijelove (monomere) koji se međusobno povezuju i grade mrežu u koju hvataju krvne stanice. Na taj način se stvara krvni ugrušak.

#### **10.1.3.1. Vanjski put zgrušavanja**

Vanjski put zgrušavanja je brza reakcija zgrušavanja sa manje faza i događa se u prvih nekoliko sekundi (6). Okidač mu je aktivni enzim, tkivni tromboplastin (faktor III (F III)), koji se otpušta iz oštećenog tkiva što čini prvu fazu koagulacije krvi (6, 7). Tkivni tromboplastin sastoji se od fosfolipida tkivnih membrana i lipoproteinskog kompleksa. Lipoproteinski kompleks tkivnog faktora veže se sa F VII i aktivira u prisutnosti iona kalcija (faktor IV (F IV)) F X. Kompleks F III i F VII aktivira još i F IX koji spada i u unutarnji put koagulacije.

#### **10.1.3.2. Unutarnji put zgrušavanja**

Unutarnji put zgrušavanja aktivira se kontaktom krvi s kolagenom ili u kontaktu sa stranom površinom. Pritom se aktivira F XII i oslobađaju se fosfolipidi iz ozlijeđenih krvnih pločica. Aktivirani F XII aktivira F XI, koji zajedno sa F VIII i oslobođenim fosfolipidima iz trombocita aktiviraju F X (7). VWF pomaže u stabilizaciji F VIII i omogućuje trombocitima da adheriraju na zidove krvnih žila (6).

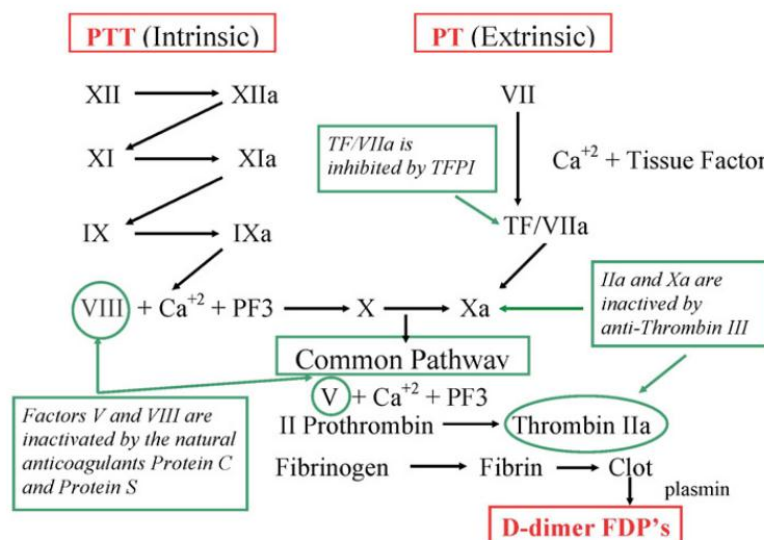
#### **10.1.3.3. Zajednički put zgrušavanja**

Aktivacijom F X, unutarnji i vanjski put zgrušavanja se ujedinjuju i postaju zajednički put zgrušavanja.

U ovoj fazi protrombin se uz pomoć aktivnog tromboplastina pretvara u trombin. Aktivirani F X, fosfolipidi iz tkivnog faktora i F V grade kompleks koji aktivira neaktivni protrombin u trombin (Slika 1).

Djelovanjem trombina topivi fibrinogen pretvara se u netopivi fibrin. Fibrin je krajnji proizvod koagulacije. Fibrinogen se sintetizira u jetri. Protein je krvne plazme i ubraja se u

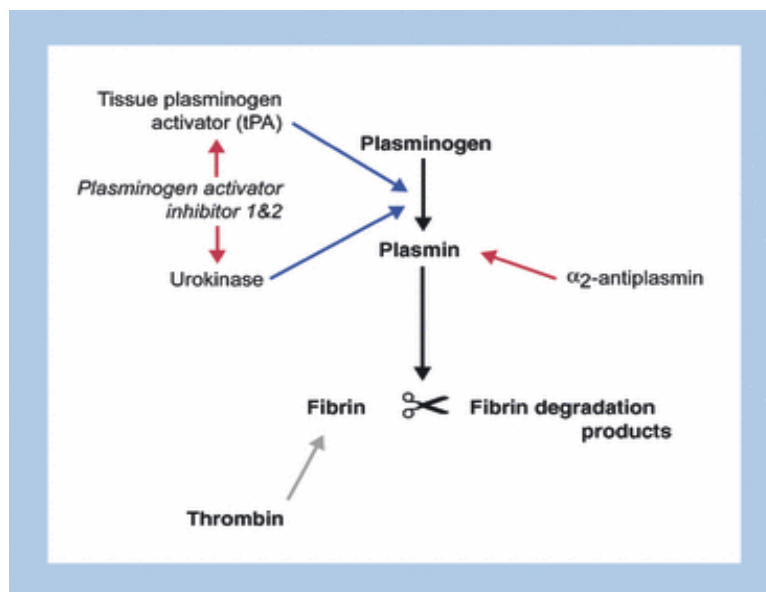
globuline. Cirkulira u krvi i aktivira se djelovanjem trombina. Trombin ga razlaže na četiri peptida (monomera). Monomeri se spontano nakupljaju u fibrin, a povezani su križno sa F XIII u fibrinski ugrušak (7).



Slika 1. Unutarnji, vanjski i zajednički put zgrušavanja krvi. Preuzeto s dopuštenjem autora: Johari V, Loke C (115)

#### 10.1.4. Faza fibrinolize

Uloga fibrinolize je otopiti ugrušak za vrijeme cijeljenja rane i spriječiti nastanak ugruška kod zdravih krvnih žila (23). Fibrinoliza se odvija u dva uzastopna koraka: (i) stvaranje plazmina djelovanjem aktivatora plazminogena i (ii) otapanje fibrina djelovanjem plazmina (37). Kako bi došlo do otapanja ugruška, potrebno je aktivirati plazminogen koji se u velikim količinama nalazi zarobljen unutar ugruška. Oštećena tkiva i endotel krvnih žila luče tPA koji plazminogen pretvara u plazmin (15). Nastali plazmin je glavni enzim fibrinolize, a njegovim djelovanjem dolazi do razgradnje fibrinskog ugruška u FDP, kao što su DD. Aktivnost plazmina regulira se PAI-1, inhibitorom fibrinolize aktiviranim trombinom (TAFI) te  $\alpha$ 2-antiplazminom i  $\alpha$ 2-makroglobulinom (Slika 2) (116). Poremećaji koncentracije i/ili aktivacije plazmina u krvi mogu dovesti do komplikacija vezanih uz razgradnju ugruška, što dovodi do produljenog krvarenja, a time i cijeljenja rane (32).



Slika 2. Shematski prikaz fibrinolitičkog enzimskog sustava. Preuzeto s dopuštenjem autora: Murray V *et al.* (117)

## 10.2. INSTRUMENTIRANA HEMOSTAZA

Instrumentirana ili umjetna hemostaza je postupak, odnosno skup mjera koje doktor dentalne medicine primjenjuje za zaustavljanje krvarenja u slučajevima kada ono ne prestaje spontanom hemostazom. Instrumentirana hemostaza može biti: mehanička, kemijska, biološka i fizička.

### 10.2.1. MEHANIČKE METODE

Najstarija metoda lokalne hemostaze je mehanička. Ovom metodom se hemostaza uspostavlja isključivo pritiskom.

#### 10.2.1.1. Površna tamponada

Površna tamponada gazom ili vatom je prva mjera koja se primjenjuje za zaustavljanje krvarenja. Učinak hemostaze postiže se i sljepljivanjem niti gaze ili vate s krvlju i sekretom rane. Ova vrsta tamponade najčešće se koristi kao preventivna mjera sprječavanja krvarenja nakon vađenja zuba. Izvodi se sterilnom gazom, a pacijenta se zamoli da zagrije (118). Treba paziti da se gaza ne ukloni prerano kako se ne bi dislocirao krvni ugrušak. Idealne dimenzije gaze su 3 x 3 i 4 x 4 cm, jer bi se gaza manjih dimenzija mogla aspirirati (1). Kontrola hemostaze provjerava se nakon pola sata (118).

#### **10.2.1.2. Jodoform tamponada**

Jodoform-gaza je vrpca natopljena u prašku jodoforma, glicerinu, eteru i 96 % alkoholu. Postepeno se postavlja u postekstrakcijsku ranu. Nakon 2 dana se polako izvlači kako za sobom ne bi povukla ugrušak. Pogodna je za manje rane, jer u velikim ranama može dovesti do toksične reakcije. Nije pogodna za tamponiranje oroantralne komunikacije, jer onemogućava njeno cijeljenje (4).

#### **10.2.1.3. Digitalna kompresija**

Digitalna kompresija izvodi se pritiskom jednog ili više prstiju na mjesto krvarenja (118). Kao i kod pritiska gazom, digitalna kompresija na mjesto kirurške povrede potiče agregaciju trombocita i inicijaciju koagulacijske kaskade (1). Primjenjuje se pri raznim povredama ili u toku kirurške intervencije kada druge metode hemostaze nije moguće primijeniti. Često je samo prva pomoć do uspostavljanja definitivne hemostaze. Uvjet je dobro poznavanje topografije krvnih žila i čvrsta koštana podloga. Korisna je metoda zaustavljanja krvarenja kod povrede *a. palatina major* (118).

#### **10.2.1.4. Šivanje**

Šivanje igra važnu ulogu ne samo za primarno zatvaranje rane kako bi se osiguralo idealno cijeljenje, nego i za održavanje hemostaze. Šivanje može biti neizravno i izravno. Neizravnim šivanjem reponiraju se meka tkiva koja svojim pritiskom na ranu smanjuju krvarenje. Najčešće se primjenjuje za zatvaranje mekog tkiva kod odizanja režnja bezube čeljusti. Dobra tehnika šivanja je od presudne važnosti za sprječavanje naknadnog krvarenja. Najbolje je koristiti isprekidani jednostruki šav ili madrac šav u kombinaciji s kontinuiranim šavom kako bi se osiguralo da rana bude zatvorena. Preporuka je koristiti konac od materijala visoke vlačne čvrstoće kao što je poliglikolna kiselina (npr. Vicryl). Ukoliko se koristi privremena mobilna proteza nakon operativnog zahvata, potrebno je osigurati da direktno ne naliježe na ranu kako ne bi kompromitirala šavove (1).

#### **10.2.1.5. Podvez krvne žile**

Podvezivanje krvne žile predstavlja direktan oblik održavanja hemostaze čime se uspostavlja definitivna hemostaza. (1, 118). Primjenjuje se nakon slučajnog presijecanja

krvnih žila u toku operacije, pri čemu dolazi do gubitka krvi i izostanka preglednosti operativnog polja. Može se izvesti u samoj rani, neposredno iznad mjesta koje krvari ili se podvezuje arterija koja vaskularizira veću anatomsku regiju. Izvodi se tako da se peanom uhvati krvna žila ispod koje se provuče konac koji se veže. Pean se otvara tek kada je krvna žila podvezana, a čvor treba biti udaljen od vrha peana kako ne bi otpao. Prilikom hvatanja krvne žile treba paziti da se zahvati što manje okolnog tkiva. Ponekad je potrebno ranu proširiti rezom da bi se vidjelo točno mjesto krvarenja, budući da se krvna žila nakon presijecanja povlači u dublje dijelove. Ukoliko se krvna žila duboko povukla, treba pokušati više puta prošiti tkivo u kojem se nalazi krvna žila. Ako i ovaj pokušaj ne uspije, pribjegava se podvezivanju glavne arterijske žile (npr. *a. lingualis*, *a. facialis*). Podvezivanje *a. carotis externa* izvodi se isključivo u bolničkim uvjetima (118).

#### **10.2.1.6. Izrada individualne palatinalne ploče**

Akrilatna ploča može se napraviti prije ili poslije kirurškog zahvata uz pomoć alginatnog otiska. Retinira se na preostalim zubima. Koristi se kako bi osigurala dodatan mehanički učinak zaustavljanja krvarenja. Najčešće služi da bi zatvorila alveolu, odnosno osigurala postojanost hemostatika izbora u alveoli. Kod pacijenata s poremećajem zgrušavanja ne služi samo da bi komprimirala mjesto krvarenja, već da bi zaštitila ranu i ugrušak od povrede jezikom i mimičnom muskulaturom (118).

#### **10.2.1.7. Koštani vosak**

Koštani vosak se sastoji od parafina koji je sredstvo za omekšavanje. Koristi se za mehaničku hemostazu u kosti. Prednosti su mu relativno niska cijena, laka uporaba i dobra učinkovitost. Nedostaci su: interferira sa koštanim cijeljenjem i kao strano tijelo može zaostati u kosti i uzrokovati infekciju (4).



## **10.2.2. KEMIJSKE METODE**

### **10.2.2.1. Adstrigentna sredstva i vazokonstriktori (aktivna sredstva)**

#### **10.2.2.1.1. Vodikov peroksid**

Vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) pripada skupini kaustičnih lokalnih hemostatika. Kaustična sredstva zgrušavaju proteine krvi i sekret u rani. Takva sredstva ne smiju biti jako koncentrirana, jer mogu izazvati nekrozu, utjecati na to da rana sporo zarasta i omogućiti nastajanje sekundarne infekcije.  $H_2O_2$  se primjenjuje u koncentraciji od 3 %. Po svojem kemijskom sastavu to je kiseli spoj koji izaziva koagulacijsku nekrozu. Primjenjuje se premazujući ili nakapavajući manja mjesta koja krvare. Visoke koncentracije kao što je 30 %  $H_2O_2$  treba izbjegavati u oralnoj kirurgiji, jer uslijed većeg razlijevanja po sluznici usta može izazvati sekundarnu infekciju kao posljedicu koagulacije proteina (118).

#### **10.2.2.1.2. Srebrov nitrat**

Srebrov nitrat ( $AgNO_3$ ) je anorganski spoj koji pripada skupini kaustičnih sredstava za zaustavljanje krvarenja (118, 119). Slobodni ioni srebra vezuju se za tkivo, stvaraju eskar i ometaju protok krvi. Zbog svojeg antiseptičkog djelovanja sprječava inficiranje rana. Ipak, uspoređujući ga s ostalim hemostaticima, njegova uloga u topikalnom zaustavljanju krvarenja nije u potpunosti razjašnjena (119).

#### **10.2.2.1.3. Aluminijev klorid**

Aluminijev klorid ( $AlCl_3$ ) je jedan od najčešće korištenih adstrigenata. Djeluje tako da steže krvne žile i izvlači tkivnu tekućinu. Koristi se u koncentracijama od 5 – 25 % i ima minimalne nuspojave.  $AlCl_3$  za razliku od drugih adstrigenata najmanje iritira tkiva. Temeljito ispiranje vodom poništava njegovo djelovanje (120).

#### **10.2.2.1.4. Željezov sulfat**

Željezov sulfat ( $Fe_2(SO_4)_3$ ) se upotrebljava u kontroli krvarenja gingive i pri koštanim krvarenjima kao alternativa koštanom vosku (7, 120). Nanosi se neposredno na površinu kosti i djeluje gotovo odmah. Nakon završetka tretmana mora se dobro isprati s mjesta primjene, inače nastaje upala i rana otežano zacjeljuje (7).

#### **10.2.2.1.5. Kalcijev sulfat**

Kalcijev sulfat ( $\text{CaSO}_4$ ) je dvokomponentni, resorbirajući materijal (prah i tekućina) koji se miješa. Nanosi se sa vlažnom vatom na koštanu ranu koja krvari. Njegovo djelovanje nalikuje koštanom vosku, tako što stvara mehaničku barijeru. Ne uzrokuje upalnu reakciju, jer se resorbira u organizmu unutar 2 - 4 tjedna (4).

#### **10.2.2.1.6. Trikloroctena kiselina**

Trikloroctena kiselina svoje hemostatsko djelovanje temelji na tome što u dodiru sa mekim tkivom izaziva koagulacijsku nekrozu. Budući da ima jako nizak pH 1, rjeđe se primjenjuje (120).

#### **10.2.2.1.7. Epinefrin**

Epinefrin je vazokonstriktor koji se koristi u kombinaciji s lokalnim anestetikom. Pri lokalnoj infiltraciji epinefrin smanjuje krvarenje, usporava apsorpciju lokalnog anestetika što smanjuje toksičnost lokalnog anestetika i produljuje njegovo analgetsko djelovanje, tako što se anestetik zadržava na mjestu primjene. Hemostatska svojstva epinefrina povezana su s agregacijom trombocita, a njegova početna koncentracija u tkivima polako opada do razine kada više nema učinak na alfa-adrenergičke receptore, potičući vazokonstrikciju. Iako se ograničeni protok krvi s vremenom vraća u normalu, slijedi "*rebound fenomen*", poznat i kao reaktivna hiperemija koja dovodi do značajne vazodilatacije i povećanog krvnog protoka. Nije rezultat djelovanja na beta-adrenergičke receptore. Posljedica je lokalne hipoksije i acidoze tkiva, zbog vazokonstrikcije. Za vrijeme reaktivne hiperemije naknadan dodatak vazokonstriktora nema učinak (1, 4). Topikalna primjena otopine epinefrina s omjerom 1:100000 može osigurati kratkotrajnu hemostazu tako što se operativno polje prekrije namočenom gazom. Studije su potvrdile da topikalna primjena epinefrina uspješno izaziva vazokonstrikciju i kontrolira hemostazu kod agumentativnih zahvata maksilarnog sinusa, bez učinka na sistemsku hemodinamiku (1, 118).

#### **10.2.2.2. Apsorbirajuća sredstva (pasivna sredstva)**

##### **10.2.2.2.1. Kolagen**

Kolagen privlači trombocite i tako promovira njihovu agregaciju i ubrzava koagulaciju krvi (4, 121). Kolagen potiče trombocite na oslobađanje TXA<sub>2</sub>, ali i potpomaže aktivaciju

unutarnjeg puta zgrušavanja (7, 121). Najčešće se primjenjuje u svojem mikrofibrilarnom obliku (Avitene™) ili kao vrpca (Collatape®), odnosno čep (Collaplug®). Pogodan je za zaustavljanje produljenih krvarenja. FloSeal® je kombinacija goveđeg trombina i kolagena, koji je derivat humane plazme. Proizvod je jako djelotvoran, ali ima i nedostatke. Goveđi kolagen može izazvati imunosnu koagulopatiju uzrokovanu antitijelima, a humani trombin može biti potencijalni nositelj virusa i zaraznih bolesti. Upravo se zbog toga rade istraživanja s humanim rekombinantnim trombinom kao sigurnijim rješenjem.

#### **10.2.2.2.2. Želatinski preparati**

Kirurške spužvice pripadaju tvarima koje upijaju tkivne tekućine. Ostaju u rani i jednim dijelom se resorbiraju, a drugim dijelom ostaju dio krvnog koaguluma. Sami po sebi su mreža fibrina koja privlači agregaciju trombocita. Pravokutnog su oblika i postavljaju se pojedinačno u koštanu ranu. Proizvode se iz gelatina koji je u osnovi životinjski kolagen. Važna je sirovina u medicinskoj i prehrambenoj industriji. Gelatamp je spužvasti gelatin impregniran koloidnim srebrom, koje djeluje antimikrobno s postepenim otpuštanjem. Resorbira se kroz 4 tjedna.

#### **10.2.2.2.3. Proizvodi bazirani na celulozi**

Oksidirana regenerirana celuloza (ORC), “Surgicel®” ima bolje hemostatsko djelovanje od Gelatampa. ORC se lakše kondenzira u koštanu ranu, ne drobi se i otplavljuje lako kao gelatinska spužvica. Ima široko baktericidno djelovanje i resorbira se u potpunosti unutar 7 - 14 dana.

#### **10.2.2.2.4. Proizvodi bazirani na hitosanu**

Hitosan je biokompatibilni polimer dobiven iz hitinskog egzoskeleta rakova. Njegova djelotvornost je dokazana u zaustavljanju krvarenja kod ranjavanja američke vojske. HemCon® Dental Dressing je varijanta ovog polimera prilagođena za uporabu u dentalnoj medicini. Hitosan je po prirodi pozitivnog naboja i kao takav privlači krvne stanice koje su negativno nabijene. Na taj način potiče stvaranje krvnog ugruška. Pogodan je kod zaustavljanja krvarenja u pacijenata na varfarinu. Kod manjih kirurških zahvata i uzimanja uzoraka za patohistološku dijagnostiku, može zamijeniti i šivanje (4).

### **10.2.2.3. Antifibrinolitička topikalna/peroralna sredstva**

#### **10.2.2.3.1. Traneksamična kiselina**

Traneksamična kiselina (Cyklokapron<sup>®</sup>) je sintetiziran oblik aminokiseline lizina (4, 118). Na kompetitivan način sprječava razgradnju fibrina, tako što inhibira aktivaciju plazminogena i plazmina. Preoperativno se može koristiti za ispiranje usta kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Ukoliko je vrijednost INR-a unutar terapijskog raspona, a pacijent ispire TXA otopinom, terapija se ne treba prekidati (4). Primjenjuje se u koncentraciji od 4.8 – 5 % kao peroralna otopina ili otopina za injekciju (100 mg/ml) (1, 122, 123). Topikalno se primjenjuje kompresijom s namočenom gazom kroz 30 minuta (124). Usna šupljina ispire se 4 puta na dan sa 10 ml otopine u trajanju od 2 minute kroz 2 – 8 dana (122). Otopina TXA može se primijeniti direktnom infiltracijom na mjesto odignutnog režnja, a preoperativna bolusna primjena dokazano smanjuje krvarenje za vrijeme operativnog zahvata (1).

#### **10.2.2.3.2. Epsilon-aminokaproična kiselina**

Epsilon-aminokaproična kiselina (EACA, engl. *epsilon-aminocaproic acid*) (Amicar<sup>®</sup>) posjeduje jaku antifibrinolitičku aktivnost inhibirajući proteolitičke enzime (118, 123). Ona zapravo onemogućuje pretvaranje plazminogena u aktivni plazmin koji dovodi do fibrinolize (118). Koristi se kao sirup (1.25 g/5ml), 5 – 10 ml, 4 puta na dan kroz 7 dana s time da se, ukoliko je potrebno potrebno, krene ispirati 6 sati prije zahvata (123). Primjenjuje se i topikalno kao otopina kojom se ispire usna šupljina 2 minute ili se rana komprimira gazom namočenom u otopinu (118, 123). Tako se povećava stabilnost ugruška nakon vađenja zuba (118).

### **10.2.3. BIOLOŠKE MJERE**

#### **10.2.3.1. Biološki hemostatici (aktivna sredstva)**

Lokalni biološki hemostatici su proizvodi dobiveni iz humane ili životinjske krvi, odnosno rekombinantnom tehnologijom (1, 118). Biološki hemostatici nadoknađuju sastojke koji nedostaju u krvi pacijenta (1). Nedostatak im je visoka cijena i kratak rok uporabe (118).

#### **10.2.3.1.1. Trombin**

Trombin (F IIa) je prirodni enzim koji nastaje iz protrombina, a služi kao baza fibrinskom ugrušku vršeći pretvorbu fibrinogena u fibrin (1, 118). Trombin zaobilazi inicijalnu koagulacijsku kaskadu i djeluje direktno. Za njegov učinak potrebna je prisutnost fibrinogena, koji je srećom rijetko zahvaćen poremećajima zgrušavanja krvi. Dostupan je u različitim farmakološkim oblicima i proizvodi se iz različitih izvora (1). Dobiva se kao sterilni bijeli prah, spužvaste konzistencije (118). Koristi se kao topikalna otopina, prah ili u kombinaciji sa gelatinskom spužvom (1). Može biti trombin goveđeg podrijetla (Thrombostat<sup>®</sup>, Thrombinar<sup>®</sup>, Thrombogen<sup>®</sup>) koji izuzetno dobro zaustavlja teška krvarenja (1, 18, 123). Uporaba životinjskog trombina povezana je s koagulopatijama posredovanim antitijelima (1). Humani trombin plazme (Evithrom<sup>®</sup>) dostupan je kao smrznuta plazma koja se aplicira s gelatinskom spužvom. Povezana je s opasnosti od prijenosa virusa i bolesti. Rekombinantni trombin (Recothrom<sup>®</sup>) dobiven je genetskim inženjeringom. Koristi se u spreju ili u kombinaciji s gelatinskom spužvom. Nema opasnosti od prijenosa virusa i bolesti. Djelovanje trombina nije kompromitirano kod pacijenata na antiagregacijskoj i antikoagulacijskoj terapiji. Zaustavlja krvarenje unutar 10 minuta (1). Preparat se ne smije aplicirati u veliku krvnu žilu, jer uzrokuje opsežne, po život opasne tromboze (1, 4).

#### **10.2.3.1.2. Fibrin**

Fibrinska ljepila su dvokomponentni tkivni adhezivi sastavljeni od fibrinogena (F Ia) i trombina (F IIa). Nakon miješanja dviju komponenti na mjestu aplikacije nastaje fibrin (4). Osim trombina i fibrinogena u komercijalnom pripravku fibrinskog ljepila (Beriplast<sup>®</sup>) nalazi se stabilizator fibrina (F XIII) i antifibrinolitičko sredstvo (aprotinin) (125). Fibrinsko ljepilo omogućuje izvođenje oralnokirurškog zahvata kod pacijenata sa krvnim poremećajima kao što je hemofilija bez nadomještanja nekih krvnih komponenti kao što je F IX. Jednako je učinkovito u zaustavljanju poslijeoperativnog krvarenja, kao i ORC, kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji koji imaju INR u terapijskom intervalu (4).

#### **10.2.4. FIZIČKE METODE**

Fizičke metode hemostaze dovode do koagulacijske nekroze putem struje ili topline (118).

##### **10.2.4.1. Elektrokoagulacija**

Elektrokauter je naprava s instrumentom koji se sastoji od platinske žice na držaču, a povratnom elektrodom struja izlazi iz pacijenta (4, 126). Elektrokoagulacija je metoda pri kojoj se primjenjuje intermitentni val izmjenične struje velike frekvencije, jakosti i napona. U dodiru s tkivom oslobađa se velika količina topline što omogućuje duboko prodiranje. Izvrstan je način postizanja hemostaze tijekom kirurških zahvata (126). U prilog joj idu i niska cijena, dostupnost, jednostavnost uporabe i učinkovitost (1). Najbolje djeluje kod zaustavljanja krvarenja manjih krvnih žila, odnosno gingivalnog krvarenja (1, 4). Kombinirana tehnika peana i elektrokautera korisna je kod zaustavljanja krvarenja iz velike krvne žile. Nakon što se peanom uhvati krvna žila, aktivnom elektrodom elektrokautera dotakne se najdistalniji dio hvataljke hemostata kako bi se izbjeglo iskrenje te se pusti električna struja. Terapeut treba imati suhe rukavice kako ne bi zadobio opekotine (1). Elektrokauterizirati je potrebno sve dok se ne stvori crna krusta. Razlike u obliku elektroda također utječu na koagulaciju. Šiljastom elektrodom stvara se površna koagulacijska nekroza koja lako otpadne. Iz tog razloga potrebno je koristiti široku elektrodu (4). Elektrokirurške metode su kontraindicirane kod pacijenata s ugrađenim elektrostimulatorima i defibrilatorima budući da ometaju njihov rad (126).

##### **10.2.4.2. Termokauterizacija**

Termokauterizacija često se pogrešno svrstava u elektrokirurgiju. Kod termokauterizacije električna energija ne ulazi u pacijenta, nego zagrijava nastavke kojima se postiže učinak rezanja uz izrazitu koagulaciju ili sama koagulacija. Metoda se može primjenjivati kod pacijenata s elektrostimulatorima i defibrilatorima (126). Dodirom krvne žile s usijanim nastavkom uspostavlja se hemostaza. Za ovakvu svrhu mogu poslužiti svi metalni instrumenti (npr. ekskavator) koji se na otvorenom plamenu zagriju do usijanja s time da mjesto koje krvari treba prethodno posušiti (118).

#### **10.2.4.3. Laseri**

U modernoj dentalnoj medicini laseri (LASER, engl. *light amplification by stimulated emission of radiation*) zauzimaju sve važnije mjesto (1, 4). Njihov potencijal je velik, no prepreka široj primjeni im je visoka cijena. Osim što precizno režu tkivo, iza sebe stavljaju hemostazu s minimalnim poslijeoperativnim oticanjem, boli i minimalnim stvaranjem ožiljka (4).

### **10.3. LOKALNE MJERE KONTROLE KRVARENJA**

Lokalne mjere kontrole krvarenja uključuju:

- atraumatski kirurški pristup
- postavljanje apsorbirajućeg hemostatika u alveolu
- pažljivo atraumatsko šivanje
- dovoljno dugu vanjsku kompresiju u trajanju od 40 – 60 minuta, osobito kod većih reznjeva i rana
- peroralna antifibrinolitička sredstva (4, 7, 32, 123).

## **11. POSEBNE POSTOPERATIVNE MJERE**



### **11.1. Kontrola bola**

Postoperativna kontrola bola analgeticima pripomaže kliničkom ishodu. Potrebno je izbjegavati NSAID kao što su ibuprofen i diklofenak, zbog izazivanja produljenog krvarenja (112). Uporaba ASK (Aspirin<sup>®</sup>) se treba izbjegavati, jer povećava rizik od krvarenja, a nema adekvatan učinak na kontrolu bola. Izuzetak su pacijenti koji uzimaju ASK zbog druge indikacije na antiagregacijskoj terapiji i koji nastavljaju uzimati terapiju ASK u dogovoru s nadležnim internistom (1).

Acetaminofen (paracetamol) ima analgetski i antipiretski učinak inhibirajući enzime ciklooksigenaze, ali ne pripada skupini NSAID, jer ima minimalan protuupalni učinak. Iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen, smatra se da inhibira aktivnost peroksidaze na mjestima ciklooksigenaze ovisne o niskoj razini peroksida koje ima najviše u središnjem živčanom sustavu. U perifernim dijelovima tijela razine peroksidaze su visoke i tu djelovanje acetaminofena izostaje. Upravo radi nedostatka djelovanja na perifernu aktivnost ciklooksigenaze, acetaminofen nema nuspojava na gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav, ne izaziva produljeno krvarenje i mogu ga uzimati djeca i trudnice. Kod blage boli, ordinira se u dozi od 325 – 650 mg svakih 6 sati.

Kodein pripada skupini opioidnih analgetika. Iako ima veliki broj nuspojava, ne izaziva produljeno krvarenje i može se kombinirati s paracetamolom kako bi se pojačao analgetski učinak. Kod jakih bolova može se ordinirati u dozi od 10 mg zajedno s acetaminofenom od 500 mg svakih 6 sati.

Budući da NSAID inhibiraju COX-1 odgovornu za uzrokovanje produljenog krvarenja, razvijena je skupina lijekova koji se nazivaju selektivni inhibitori COX-2. Ova skupina lijekova ima isti protuupalni, analgetski i antipiretski učinak kao i NSAID, ali i povećava rizik od nuspojava koje zahvaćaju kardiovaskularni sustav kao što su: ishemijska bolest srca, zatajenje srca, hipertenzija i srčani udar. Zbog toga su kontraindicirani kod visokorizičnih kardioloških bolesnika. Lijek iz ove skupine je celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>) (112).

### **11.2. Herbalni suplementi**

Potrebno je izbjegavati biljne pripravke i začine koji mogu produljiti krvarenje ili pojačati djelovanje lijekova.

### **11.3. Postoperativna kontrola krvarenja**

Savjetuje se sve postoperativne upute proći s pacijentom i dati mu ih pismenim putem prije zahvata. Važno je da pacijent razumije da krvarenje u obliku manjeg curenja može trajati do 24 sata nakon zahvata. Ako je pacijent na antikoagulantnoj terapiji, curenje može trajati do 48 sati. Pacijenta se treba uputiti da pravilno drži komprimirajuću gazu i kako da pazi na kiruršku ranu. Važno je paziti prilikom jela, ne razvlačiti usnu i obraz kako bi pogledao kiruršku ranu, izbjegavati agresivno ispiranje rane. Pacijent bi trebao prekinuti svoje normalne aktivnosti, ovisno o težini kirurškog zahvata, najmanje 24 sata nakon zahvata. Preko dana, glava treba biti koliko god je to moguće u podignutom položaju korištenjem dva jastuka, kako bi se smanjilo naknadno krvarenje.

### **11.4. Neprekidno postoperativno krvarenje**

Postoperativno krvarenje kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji najčešće može nastati unutar 6 dana od operacije. Pacijente, koji su imali veću epizodu krvarenja za vrijeme zahvata, treba pratiti. Ako pacijenti imaju znakove šoka, potrebno je odmah pozvati hitnu medicinsku pomoć, kako bi se intravenski nadoknadile izgubljena krv i tekućine (1). Intranazalna primjena DDAVP pokazala se učinkovitom kod potrebe za hitnim zaustavljanjem krvarenja (18, 96). Može se primijeniti i vitamin K (*phytonadione*) od 2.5 – 25 mg intravenski, intramuskularno, supkutano ili oralno (127).

## **12. INDIKACIJE ZA UPORABU POJEDINIH KRVNIH PRIPRAVAKA**

Zbog različitih stanja i bolesti može doći do produljenog krvarenja ili u težim slučajevima po život opasnog krvarenja, tako da je prije invazivnog zahvata važno konzultirati hematologa (9). Hematolog će procijeniti potrebu za ukidanjem antikoagulantne i antiagregacijske terapije, zamjenom postojeće heparinom, kao i potrebu za suplementacijom željeza i eritropoetina. Ukoliko se radi o hitnim kirurškim zahvatima, PCC, vitamin K, SSP ili antifibrinolitici kao što je TXA mogu biti ordinirani (128).

Perioperativni protokol uključuje niz postupaka kojima se korigiraju komponente i parametri krvi, te se time eventualni gubitak krvi smanjuje na minimum. Tako se izbjegava potreba za alogenom transfuzijom krvi i svim rizicima koje ona nosi kao što su i infekcije i transfuzijske reakcije (128).

Pacijent može biti kandidat za preoperativno doniranje autologne krvi, ukoliko se planira veliki elektivan zahvat pri kojem se očekuje krvarenje i potreba za transfuzijom. Pacijent donira svaki tjedan po jednu dozu krvi tijekom mjesec dana prije zakazanog zahvata s time da uzima nadomjesnu terapiju željeza i eritropoetina kako bi se stimulirala eritropoeza (128).

### **12.1. Puna krv**

Puna krv se primjenjuje kod akutnog i masivnog postoperativnog ili traumatskog krvarenja (118).

### **12.2. Svježe smrznuta plazma**

SSP je indicirana prvenstveno kod pacijenata kojima nedostaje više faktora koagulacije, sekundarno zbog bolesti jetre ili DIK, hemofilije A i B i kod svih nasljednih i stečenih poremećaja zgrušavanja krvi (58, 118). Indicirana je i kod pacijenata koji boluju od nasljednog nedostatka F V, F VIII i F XII (58). Posebna primjena SSP je u slučajevima kada je vrijednost PT izuzetno visoka, kao što je predoziranje oralnim antikoagulansima (118). SSP sadrži sve faktore rasta u gotovo normalnim koncentracijama (18). Dobiva se odvajanjem iz cijele krvi i čuva brzim smrzavanjem. Kontraindicirana je kao izvor krvnih proteina kod neuhranjenih pacijenata ili za povećanje volumena krvi (58).

### **12.3. Koncentrat eritrocita**

Perioperativni koncentrat eritrocita (KE) daje se pacijentima kojima je razina hemoglobina niža od 100 g/L (129). To su pacijenti s akutnom i kroničnom anemijom, hemoragijskim šokom, akutnim krvarenjem, bolestima koštane srži i drugo (118).

### **12.4. Koncentrat trombocita**

Koncentrat trombocita (KT) primjenjuje se kao preoperativna priprema pacijenata kod kojih je razina trombocita manja od  $50 \times 10^9/L$ . Primjenjuje se za liječenje akutnog krvarenja kod trombocitopenije bez obzira na broj trombocita (58, 118).

### **12.5. Krioprecipitat**

Krioprecipitat je hladni netopivi talog F VIII/vWF dobiven sporim odmrzavanjem svježe smrznute plazme na 4 °C (18, 60). Prvo je veliko otkriće u terapiji hemofilije koje je omogućilo dobivanje dovoljnih količina F VIII za kontroliranje velikih krvarenja omogućivši i kiruršku intervenciju na oboljelima. Koristi se u terapiji hemofilije A, von Willebrandove bolesti i kod nedostatka F XIII ili fibrinogena (60).

### **12.6. Koncentrat eritrocita i trombocita bez leukocita**

U ovom slučaju radi se o koncentratu eritrocita u kojem je 99.9 % leukocita uklonjeno filtracijom (prije ili poslije skladištenja) ili tehnikom - zamrzavanja/odmrzavanja/pranja (58). Koncentrat trombocita u kojem je također uklonjeno 99.9 % leukocita dobiva se tehnikom filtracije. Iako se radi o filterima nove generacije, neželjen gubitak trombocita u filtraciji može iznositi 9 – 35 %. Gubitak je potrebno kompenzirati učestalim transfuzijama koje opterećuju donorski sustav (130). Moderni sustavi filtracije smanjuju, ali ne i eliminiraju rizik od prijenosa virusnih bolesti uzrokovanih citomegalovirusom (CMV) i Epstein-Barrovim virusom (EBV) (58).

### **12.7. Koncentrat trombocita s reduciranim volumenom plazme**

Koncentrat trombocita s reduciranim volumenom plazme koristi se kada je potrebno transfundirati veliki broj trombocita u što manjem volumenu plazme. Ovakav krvni pripravak koristi se kod neonatalnih i pedijatrijskih pacijenata. Nizak volumen plazme sprječava mogućnost cirkulatornog preopterećenja i sprječava transfuzijske reakcije posredovane

komponentama plazme. Volumen se plazme smanjuje primarnom redukcijom svježeg koncentrata trombocita postupkom afereze ili sekundarnom redukcijom recentrifugiranjem pohranjenog koncentrata trombocita. Ovakav pripravak pokazuje zadovoljavajuću hemostatsku sposobnost, posttransfuzijski oporavak i povećanje razine trombocita (131).

### **12.8. Koncentrat pranih eritrocita i trombocita**

Eritrociti se peru u specijaliziranom uređaju za tu primjenu sa sterilnom fiziološkom otopinom. Pranjem se uklanjaju sve komponente krvi osim tragova plazme (98 %). Smanjuje se koncentracija leukocita, uklanjaju se trombociti i stanični ostaci. Ovakav pripravak pranih eritrocita može se skladištiti samo 24 sata na temperaturi od 1 – 6 °C (58).

Koncentrat pranih trombocita je indiciran kod trombocitopeničnih pacijenata s povijesti febrilne nehemolitičke transfuzijske reakcije koja je životno ugrožavajuća anafilaktička reakcija nakon primanja transfuzije. Reakcija je posredovana komponentama plazme kao što su imunoglobulin A i citokini. Koncentrat trombocita se razrijedi u otopini sa 15 %-citrat dekstrozom i centrifugira, te se pripravak ostavi 30 min. Ponovno se razrijedi s fiziološkom otopinom i nakon 30 min stajanja pripravak je spreman za uporabu. Mora se iskoristiti unutar 6 sati (132).

### **12.9. Koncentrat ozračenih eritrocita**

Koncentrat eritrocita zrači se gama zrakama kako bi se uništili leukociti. Uklanjanje T-limfocita sprječava nastanak reakcije donor-domaćin. Ovakav krvni pripravak koristi se kod izrazito imunokompromitiranih pacijenata, pacijenata s limfomima, kod transplantacija matičnih stanica i koštane srži, te nerođene djece koja primaju intrauterinu transfuziju (58).

### **12.10. Koncentrat faktora IX i koncentrat protrombinskog kompleksa**

PCC su visokopročišćeni faktori dobiveni rekombinantnom tehnologijom. PCC sadrži F II, F VII, F IX i F X i široko se koristi za liječenje pacijenata s hemofilijom B i onih koji trebaju ići na kirurški zahvat (18).

### **12.11. Humani faktor VIII/vWF**

Immunate<sup>®</sup> (Baxter Healthcare Corporation) je komercijalni naziv za pripravak faktora VIII/vWF dobivenog iz humane plazme. U toku proizvodnje plazma je podvrgnuta postupku virusne inaktivacije kombinacijom parno-toplinske i otapalo/deterdžent tehnologije. Unatrag

10 godina nije zabilježen niti jedan slučaj prijenosa virusa hepatitisa ili HIV-a primjenom ovog lijeka (59).

### **12.12. Rekombinantni faktor VIII**

Recombinate<sup>®</sup> (Baxter Healthcare Corporation) je komercijalni naziv za F VIII dobiven rekombinantnom tehnologijom. Cilj je bilo napraviti učinkovitiji i sigurniji lijek. Nedostatak je viša cijena lijeka i mogućnost stvaranja inhibitorских antitijela na rekombinantne F VIII i F IX što može dovesti do ozbiljne imunosne reakcije, budući da se lijek proizvodi u animalnim stanicama. Upravo se zbog toga radi na proizvodnji rekombinantnog lijeka unutar humanih stanica (60).

### **13. OPĆE PREPORUKE ZA SIGURAN RAD U DENTALNOJ IMPLANTOLOGIJI**



Kliničar treba pacijenta prije zahvata iz etičkih i pravnih razloga educirati kako o prednostima, tako i o rizicima zahvata (2).

Uporaba CBCT (*cone beam computed tomography*) omogućuje uvid u anatomske strukture i varijacije kako bi se ugradnja dentalnog implantata preoperativno strategijski isplanirala. Manjak distorzije kod CBCT snimaka pomaže u određivanju sigurnih anatomskih zona za ugradnju DI (1).

Treba pažljivo planirati mjesto incizije poštujući anatomiju, kako bi krvarenje bilo što manje, a uspostavljanje hemostaze što lakše. Idealno, incizija treba biti izvedena na čvrstoj koštanoj potpori, jer će kost omogućiti da se meko tkivo komprimira o nju u slučaju nekontroliranog krvarenja (1). Pažljivo postupanje s mekim tkivom postiže se tako da elevator/raspatorij bude na kosti, a ne u mekom tkivu. Asistent treba paziti da sukucija cijelo vrijeme bude u kost, a ne u mekom tkivu. Vertikalne incizije treba izbjegavati, osobito u području pomične sluznice, jer oštećuju krvne žile, a time i krvnu opskrbu i cijeljenje rane (133). Potrebno je atraumatski odći puni mukoperiostalni režanj izbjegavajući visokovaskularizirana anatomska područja i vitalne strukture. To se posebno odnosi na odizanje lingvalne sluznice donje čeljusti (1). Zbog mogućnosti nastanka po život opasnog hematoma dna usne šupljine, važno je znati intubirati pacijenta i održati dišni put (134). Duljina DI ne bi trebala biti dulja od 14 mm. Svi implantati koji su izazvali krvarenje su bili 15 mm duljine (135).

Rizične pacijente je važno zadržati na opservaciji dok ne prestane djelovanje lokalnog anestetika, odnosno vazokonstriktora, koji može produljiti krvarenje i nekoliko sati (135).

**14. ANATOMSKA PODRUČJA IZ ASPEKTA KRVARENJA U DENTALNOJ  
IMPLANTOLOGIJI**

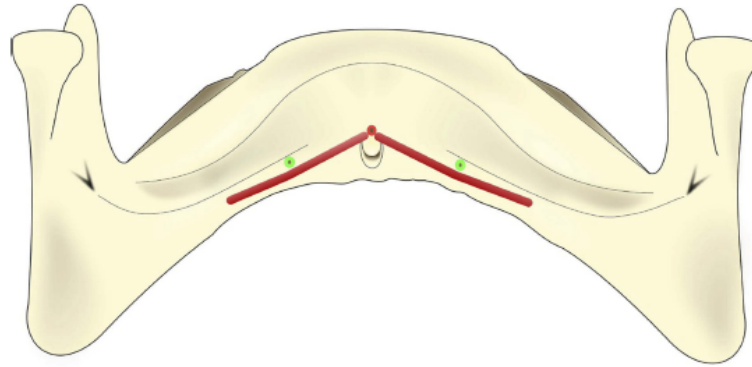
## 14.1. MANDIBULA

### 14.1.1. MANDIBULA – PREDNJA STRANA: EKSTRAOSEALNE KRVNE ŽILE

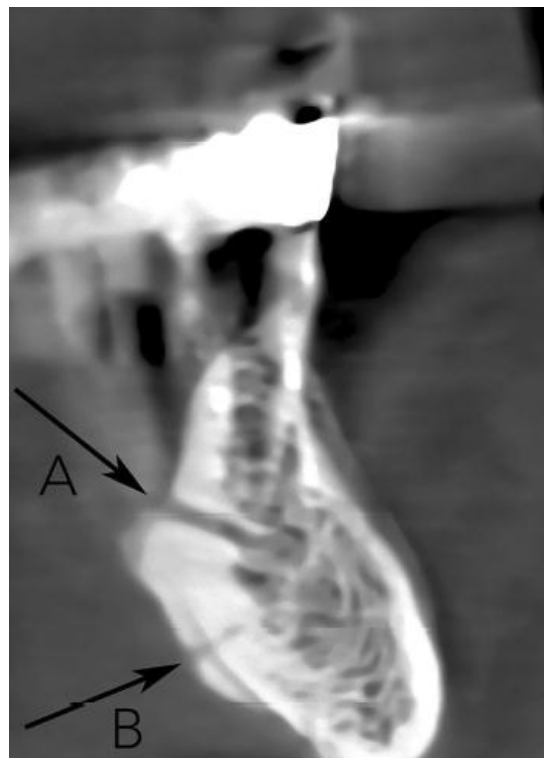
Prednja strana mandibule često se smatra sigurnom zonom za ugradnju DI. U nekim slučajevima je kost intraforaminalno podminirana s lingvalne strane. Opisano je po život opasno krvarenje kada se svrdlom perforira kortikalis sublingvalne regije i time povrijedi sublingvalna ili submentalna arterija, osobito u regiji očnjaka. Povredom lingvalnog kortikalisa dolazi do arterijskog krvarenja, kojeg je ključno trenutno prepoznati i reagirati. Izvor krvarenja u dno anteriorne strane usne šupljine može biti iz lingvalne arterije, facijalne arterije ili neke od njihovih ogranaka. Perforacija u ovoj regiji dovodi do krvarenja, koje uzrokuje stvaranje sublingvalnog hematoma koji kompromitira dišni put.

#### 14.1.1.1. Sublingvalna arterija

Lingvalna arterija (lat. *a. lingualis*) je ogranak vanjske karotidne arterije (lat. *a. carotis externa*) (1). Od nje se odvaja zajedno s arterijom lica (lat. *a. facialis*). Ponekad su i povezane u zajedničko stablo. Lingvalna arterija ima svoj anteriorni tijek pri čemu daje duboku arteriju jezika (lat. *a. profunda linguae*) koja opskrbljuje jezik i sublingvalnu arteriju (lat. *a. sublingualis*) koja vaskularizira dno usne šupljine (134). Sublingvalna arterija ima klinički značaj u dentalnoj implantologiji (1). Naposljetku sublingvalna arterija ulazi u anteriorni dio mandibule kroz lingvalni korteks gdje anastomozira s kontralateralnom arterijom (1, 134). Može ulaziti kroz jedan otvor ili kroz više njih (Slika 3, Slika 4). Za razliku od multiplih otvora čiji su promjeri manji, solitarni foramen može sadržavati arteriju većeg promjer (do 3 mm), tako da njegova povreda izaziva opasno krvarenje u dno usne šupljine. Prilikom osteotomije za DI u ovom području mandibule može doći do intraosealne ili ekstraosealne povrede sublingvalne arterije. Hematom koji nastaje ozbiljna je komplikacija (134). Dodatna anastomoza je i sa submentalnom arterijom ispod milohioidnog mišića. Anastomoze lingvalne arterije su i unutar samog jezika s time da ih je više u anteriornoj strani jezika. Sublingvalna arterija ide iznad milohioidne linije i povezana je kod krvarenja u ozubljenih pacijenata (1).



Slika 3. Shematski prikaz mogućih položaja multiplih lingvalnih otvora (*zeleno*). Tijek sublingvalne arterije s mogućim solitarnim lingvalnim otvorom (*crveno*). Preuzeto s dopuštanjem autora: Peñarrocha-Diago M *et al.* (134)



Slika 4. CBCT snimka presjeka anteriornog dijela mandibule. (A) lingvalni kanal i (B) *tuberculum geniale*. Preuzeto s dopuštanjem autora: Peñarrocha-Diago M *et al.* (134)

#### 14.1.1.2. Submentalna arterija

Najveći i ujedno najvažniji ogranak facijalne arterije iz aspekta dentalne implantologije je submentalna arterija (lat. *a. submentalis*). Ogranak terminalno završava kao anastomoza sa sublingvalnom arterijom (lat. *a. lingualis*) i milohoidnom arterijom (lat. *a.*

*alveolaris inferior*). Studije su pokazale da 53 % vaskularizacije dna usne šupljine i gingive potječe od submentalne arterije, a ostatak od sublingvalne arterije (1). Starenjem i gubitkom zubi alveolarni greben se resorpcijom spustio do milohoidne linije, gdje se submentalna arterija nalazi. Zbog toga je veća mogućnost povrede submentalne arterije koja ide ispod milohoidnog mišića. Perforacijom lingvalnog kortikalisa može nastati po život opasno submandibularno krvarenje (1, 134).

### ***Prevenција***

Preoperativna klinička i radiološka evaluacija pomaže u prevenciji ovakvih neželjenih komplikacija. Tako se utvrđuje količina preostale kosti i koštana angulacija anteriornog dijela mandibule kako bi se odabrala adekvatna duljina DI. Nije potrebno forsirati bikortikalnu stabilizaciju DI, koja dovodi do perforacije lingvalnog kortikalisa (najčešće u regiji očnjaka), budući da ne utječe na uspjeh DI. Dodatnu pažnju je potrebno posvetiti odizanju i manipulaciji s lingvalnom sluznicom.

### ***Klinički značaj***

Krvarenje u sublingvalno i submandibularno područje uzrokuje odizanje jezika i dna usne šupljine. Ukoliko se krvarenje nastavi, dolazi do opstrukcije dišnog puta, jer je anteriorno hematoma ograničen površinskom vratnom fascijom. Znakovi i simptomi sublingvalnog oticanja mogu biti trenutni i odgođeni (4 – 8 sati nakon zahvata). Oni obuhvaćaju odizanje dna usne šupljine, protruziju jezika, profuzno intraoralno krvarenje, otežano gutanje i gušenje. Submandibularno oticanje može dislocirati dušnik na kontralateralnu stranu i kompromitirati dišni put. Može nastati i pulsirajući oblik hematoma (pseudoaneurizma) koji je rezultat kirurške ozljede lingvalne arterije.

### ***Postupanje u slučaju krvarenja***

Pacijenta je potrebno odmah postaviti u uspravan položaj i s obje ruke komprimirati lingvalnu stranu dna usne šupljine, a s ekstraoralne strane digitalnom kompresijom obuhvatiti donji rub mandibule gdje kožu opskrbljuje istoimena arterija. Peanom je potrebno uhvatiti jezik i povući ga prema van, što pripomaže usporavanju nastanka hematoma. U ovoj po život opasnoj situaciji najvažnije je očuvati dišni put. Ukoliko postoji ikakav klinički znak opstrukcije dišnog puta (npr. dispneja, disfagija, zvižduci, stridor, cijanoza) potrebno je pozvati hitnu pomoć. Podvezivanje krvne žile idealan je način da se kontrolira krvarenje, što može biti teško u ordinaciji, zbog lokacije i kirurškog pristupa krvnoj žili. Konačno

zaustavljanje krvarenja postiže se selektivnim podvezivanjem ogranka arterije u kombinaciji s postupkom arterijske embolizacije tehnikom intervencijske angiografije.

#### **14.1.2. MANDIBULA – PREDNJA STRANA: INTRAOSEALNE KRVNE ŽILE**

##### **14.1.2.1. Medijalni vaskularni kanal**

Ponekad se može dogoditi krvarenje u središnjoj liniji mandibule, iako nije došlo do perforacije kosti uslijed ugradnje DI. Razlog tomu je što bilateralno lingvalne arterije ulaze kroz lingvalni foramen, smješten iznad *spina mentalis* i intraosealno anastomoziraju unutar medijalnog vaskularnog kanala. Krvarenje u ovoj regiji može biti značajno i nije povezano s neurosenzoričkim oštećenjem.

##### ***Prevenција***

Postojanje i veličina sublingvalne anastomoze i medijalnog vaskularnog kanala jednostavno se može vidjeti na sagitalnom i transverzalnom presjeku CBCT-a. U tom slučaju planiranu osteotomiju potrebno je pomaknuti dalje od anastomoza.

##### ***Postupanje u slučaju krvarenja***

Ukoliko se krvarenje dogodi pri prepariranju ležišta za DI, potrebno je osteotomirano mjesto direktno komprimirati s implantološkom sondom ili kirurškim svrdlom. Ako je osteotomija već završena, može se odmah postaviti DI u njegovo preparirano ležište kako bi komprimirao koštane zidove i usporio proces krvarenja. U većini slučajeva intraosealno krvarenje je lakše kontrolirati za razliku od krvarenja iz mekih tkiva.

##### **14.1.2.2. Donja alveolarna arterija**

Donja alveolarna arterija (lat. *a. alveolaris inferior*) je ogranak maksilarne arterije (lat. *a. maxillaris*), jedne od dva terminalna ogranka vanjske karotidne arterije. Prije ulaska u mandibularni foramen daje ogranak milohioidne arterije (lat. *a. mylohyoidea*). U području prvoga molara daje mentalni i incizalni ogranak. Mentalni ogranak izlazi kroz mentalni otvor i vaskularizira bradu i donju usnu gdje anastomozira sa submentalnom i arterijom donje usne.

##### ***Prevenција***

Položaj donje alveolarne arterije je lako odrediti uporabom CBCT-a na panoramskom ili sagitalnom presjeku.

### ***Postupanje u slučaju krvarenja***

Donja alveolarna arterija nalazi se superiornije od donjeg alveolarnog živca unutar mandibularnog kanala. Osteotomija ili postavljanje DI unutar donjeg alveolarnog kanala može uzrokovati krvarenje. Krvarenje se može zaustaviti postavljanjem implantološke sonde ili DI 2.0 mm kraće od kanala. U slučaju krvarenja, važno je postoperativno praćenje, jer hematoma unutar mandibularnog kanala može dovesti do neurosenzoričkih oštećenja donjeg alveolarnog živca. Ovakvo stanje može progredirati u hematoma dna usne šupljine s prethodno opisanom respiratornom depresijom.

#### **14.1.2.3. Incizivna arterija**

Incizivna arterija (lat. *a. incisiva*) je drugi terminalni ogranak koji se u području prvog molara odvaja od donje alveolarne arterije. On nastavlja anteriorno gdje opskrbljuje incizive i anastomozira s istoimenim ogranakom s kontralateralne strane. U rijetkim slučajevima kada je incizivni kanal voluminozan, osteotomija ili uzimanje grafta s tog područja može izazvati veće krvarenje.

### ***Prevenција***

Točnu lokaciju incizivnog kanala je lako odrediti uporabom CBCT-a na panoramskom ili sagitalnom presjeku.

### ***Postupanje u slučaju krvarenja***

Postavljanje DI u incizivni kanal može dovesti do krvarenja. U tom slučaju se implantološka sonda ili implantološko svrdlo postavi u osteotomiranu kost da bi se izvršio pritisak.

## **14.1.3. MANDIBULA – STRAŽNJA STRANA: EKSTRAOSEALNE KRVNE ŽILE**

### **14.1.3.1. Sublingvalna i submandibularna udubina**

U stražnjoj strani mandibule nalazi se sublingvalna udubina. Ukoliko dođe do perforacije lingvalnog kortikalisa, lako može doći do životno ugrožavajućeg krvarenja, kojeg je teško locirati. Povreda ovog područja može izazvati infekciju i trajnu iritaciju ekstrudiranoj DI u meko tkivo. Perforacija iznad hvatišta milohoidnog mišića može oštetiti lingvalni živac i dovesti do posljedičnih neurosenzoričkih oštećenja.

### ***Prevenција***

Kliničkim pregledom je moguće palpirati sublingvalnu udubinu. CBCT snimkom se potvrđuje postojanje sublingvalne udubine i planira se točna pozicija i angulacija DI, ali se mjeri i širina podminiranog područja. Studije su dokazale da je sublingvalna udubina prisutna u 66 % populacije sa srednjom vrijednosti podminiranog područja od 2.4 mm. Mandibula koja na poprečnom presjeku ima oblik pješčanog sata ima incidenciju od 4 % i zbog svojeg anatomskeg oblika se može lako perforirati. Palpacija sublingvalne udubine za vrijeme osteotomije može prevenirati ovakvu komplikaciju.

### ***Postupanje u slučaju krvarenja***

Kod posteriornog krvarenja sublingvalne i submandibularne arterije, važno je pacijenta postaviti u uspravan položaj i izvršiti bimanualnu digitalnu kompresiju. Ako je kompromitiran dišni put, odmah pozvati hitnu pomoć.

#### **14.1.3.2. Milohioidna arterija**

Milohioidna arterija (lat. *a. mylohyoidea*) se odvaja od donje alveolarne arterije i nastavlja svoj put duž medijalne stijenke mandibule kroz milohioidnu udubinu vaskularizirajući milohioidni mišić.

### ***Prevenција***

Ova arterija je vrlo rijetko uzrok epizodama krvarenja pri ugradnji DI. Krvarenje se može dogoditi ukoliko dođe do perforacije lingvalnog kortikalisa ili se u području molara agresivno odigne lingvalni režanj.

### ***Postupanje u slučaju krvarenja***

Krvarenje se može kontrolirati digitokompresijom na medijalnu stranu mandibule.

#### **14.1.3.3. Obrazna arterija**

Lateralna strana stražnjeg dijela mandibule je često mjesto za uzimanje autogenog koštanog transplantata. Kada se radi incizija lateralno od retromolarnog jastučića, često se može povrijediti obrazna arterija (lat. *a. buccalis*). Obrazna arterija je ogranak *a. maxillaris* i može biti uzrok jakoj epizodi krvarenja. Ova arterija ide koso između *m. pterygoideus medialis* i insercije *m. temporalis* na vanjskoj strani *m. buccinator*.



### ***Prevenција***

U većini slučajeva oštećenje obrazne arterije vrlo je teško izbjeći. Incizija zajedno s odizanjem režnja obično zahvaća područje arterije. Kada se izvodi zahvat na ovom području, uvijek je potrebno imati hemostat pri ruci, kako bi se krvna žila u slučaju krvarenja odmah uhvatila.

### ***Postupanje u slučaju krvarenja***

Zakrivljeni hemostat je instrument izbora za kontrolu krvarenja. Potrebno ga je ostaviti na mjestu 3 – 5 minuta. Ukoliko krvarenje i dalje perzistira, krvnu žilu treba dodatno podvezati.

#### **14.1.3.4. Facijalna arterija**

Facijalna arterija (*a. facialis*) je grana *a. carotis externa* i nalazi se iznad *a. lingualis* i medijalno od ramusa mandibule. Ima svoj tijek ispod *m. digastricus* i *m. stylohyoideus* i prolazi kroz udubinu u submandibularnoj žlijezdi. Nakon toga izlazi ispod donjeg ruba mandibule na vanjsku stranu lica. Ima svoja dva glavna ogranka: facijalni i cervikalni. Facijalna grana sa svojih 5 ogranka opskrbljuje oči, nos i usne. Cervikalna grana opskrbljuje ždrijelo, meko nepce, zvukovod i submandibularnu žlijezdu slinovnicu.

### ***Prevenција***

Trauma facijalne arterije može se izbjeći tako da kliničar ne odiže ekstenzivno režanj u apikalnom smjeru vestibularnog dijela mandibule.

### ***Postupanje u slučaju krvarenja***

Ukoliko nastupi krvarenje iz facijalne arterije, potrebno je odmah izvršiti digitokompresiju krvne žile na angulusu mandibule. Obično je potrebno pozvati i hitnu pomoć (1).

## 14.2. MAKSILA

### 14.2.1. MAKSILA: LATERALNI ZID

#### 14.2.1.1. Gornja stražnja alveolarna arterija (AASP)

Pored perforacije Schneiderove membrane, krvarenje je druga najčešća komplikacija operacije maksilarnog sinusa (136). Značajno intraoperativno krvarenje može nastati prilikom otvorene tehnike podizanja maksilarnog sinusa. Iako je učestalost ovakvih epizoda rijetka, potencijalno je opasna (1). Ako je izvor krvarenju spongiozna kost ispod debelog lateralnog zida maksilarnog sinusa, krvarenje je slabo i može kompromitirati vidljivost na početku kirurškog zahvata. Kada se uspostavi vazokonstrikcija djelovanjem lokalnog anestetika, zahvat se može nastaviti.

Međutim, ukoliko je uzrok krvarenju arterijsko krvarenje iz alveoloantralne arterije (AAA, engl. *alveoloantral artery*), nastaje komplikacija i stres kako za kliničara, tako i za pacijenta. *A. alveolaris superior posterior* (AASP) je grana *a. maxillaris* i odgovorna je za vaskularizaciju stražnjeg dijela maksile, stražnjih zuba i njima pripadajućih mekih tkiva.

AASP daje 2 grane koje anastomoziraju sa *a. infraorbitalis*:

1. mukogingivalna arterija (MGA) - lateralna grana koja vaskularizira meka tkiva i ima svoj tijek izvan kosti unutar periosta (ekstraosealna anastomoza);
2. AAA – mezijalna grana koja penetrira u molarnoj regiji. Ide kroz prednji zid maksile i anastomozira sa *a. infraorbitalis*. Dokazano je prisutna i vidljiva na svim anatomskim uzorcima (ekstraosealna anastomoza i/ili intraosealna) (136).

#### 14.2.1.1.1. Mukogingivalna arterija (MGA) – ekstraosealna anastomoza

Vertikalne rasteretne incizije pri odizanju facijalnog režnja na resorbiranoj maksili mogu povrijediti ekstraosealnu anastomozu koju čini MGA. MGA se nalazi u prosjeku 23 mm od alveolarnog nastavka ozubljenе čeljusti, a 10 mm od alveolarnog ruba bezube čeljusti. Arterija je direktan ogranak *a. maxillaris* i nema koštanu potporu tako da ju je teško u slučaju krvarenja komprimirati (1, 136). Vertikalne incizije trebaju biti minimalne s atraumatskim odizanjem periosta. U slučaju krvarenja je potrebno komprimirati stražnji rub maksile i podići glavu u uspravan položaj da bi se smanjio krvni tlak i usporilo krvarenje (1).

#### 14.2.1.1.2. Alveoloantralna arterija (AAA) – ekstraosealna i/ili intraosealna anastomoza

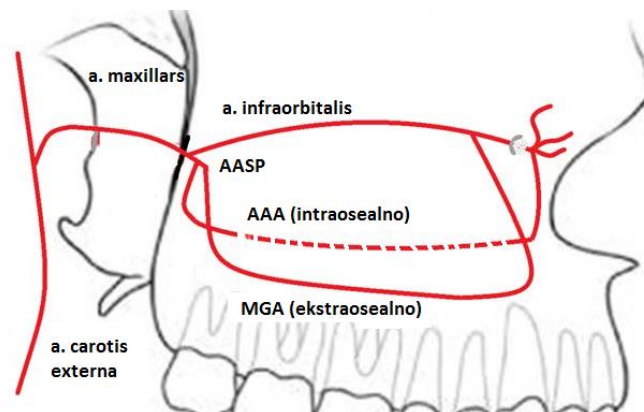
AAA može imati dva tijeka:

A. Može se nalaziti u potpunosti u maksilarnom sinusu, unutar debljine Schneiderove membrane (ekstraosealna anastomoza).

Kada je putanja AAA unutar Schneiderove membrane, nije vidljiva na CBCT-u. Prilikom odizanja membrane, odignut će se i arterija bez opasnosti od povrede.

B. Ili, može imati putanju djelomično smještenu u punoj debljini kosti lateralnog zida sinusa (intraosealna anastomoza) (Slika 5).

Kada je putanja arterije unutar kosti lateralnog zida, arterija je vidljiva na transverzalnom ili frontalnom presjeku CBCT-a. U tom slučaju ju je moguće povrijediti prilikom osteotomije. Njenim presijecanjem nastaje pulsirajuće krvarenje.



Slika 5. Shematski prikaz anastomoze AASP i *a. infraorbitalis* u lateralnom zidu maksilarnog sinusa. Preuzeto i prilagođeno s dopuštenjem autora: Danesh-Sani SA *et al.* (137)

##### 14.2.1.1.2.1. Položaj AAA

Arterija je bliža alveolarnom grebenu u neozubuljenih starijih pacijenata, gdje je nastala resorpcija grebena s pratećom pneumatizacijom maksilarnog sinusa, što povećava rizik od njene povrede. Najkaudalniji položaj AAA je u regiji prvog molara, koja se preklapa s položajem zigomatičnog nastavka maksile, a najčešće je mjesto preparacije prozora maksilarnog sinusa. Udaljenost arterije od rezidualnog alveolarnog grebena u 80 % slučajeva

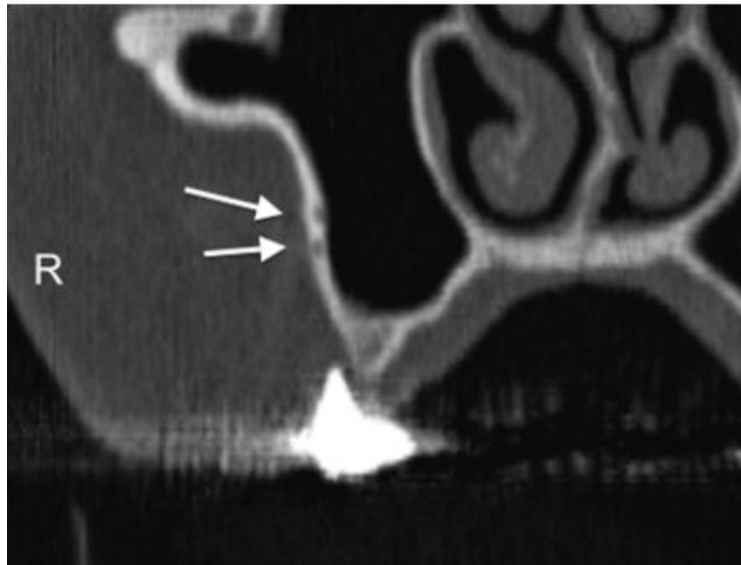
iznosi 15 mm. Osteotomija se najčešće i izvodi niže od 15 mm, što smanjuje mogućnost komplikacije.

#### **14.2.1.1.2.2. Promjer AAA**

Koštani kanal u kojem se nalazi AAA sadrži i živce, što znači da je promjer arterije manji od promjera samog kanala. Srednja vrijednost promjera iznosi od 0.9 - 1.30 mm. Promjer  $\geq 2.0$  mm je rijedak i javlja se u 4 – 7 % slučajeva. Krvarenje iz male arterije ( $< 2.0$  mm) staje spontano i postepeno, zahvaljujući malom promjeru arterije i djelovanju reakcijske vazokonstrikcije. Kada promjer arterije prelazi 2.0 mm, postoji velika opasnost od krvarenja, jer fiziološka vazokonstrikcija nije dovoljna. U ovom slučaju krvarenje nije životno ugrožavajuće, ali je stresno za pacijenta i kirurga i otežava daljnji tijek zahvata. Budući da je vidljivost operativnog polja smanjena, postoji velika mogućnost od perforacije Schneiderove membrane koja može otežavati postavljanje augmentacijskog materijala. Ako se krvarenje ne stabilizira, doći će do postoperativnog oticanja, hematoma, hemosinusa ili ispiranja augmentacijskog materijala.

#### **14.2.1.1.2.3. Prevencija ozljede AAA**

AAA se može vidjeti unutar lateralnog zida maksilarnog sinusa na preoperativnim frontalnim i transverzalnim presjecima CBCT-a (Slika 6). Zahvaljujući CBCT-u, moguće je izmjeriti udaljenost arterije od alveolarnog grebena i planirati osteotomiju ispod njenog položaja. Mjerenje njenog promjera daje dodatnu informaciju o težini zahvata. U slučaju da se AAA ne vidi na CBCT-u, znak je da se radi o izuzetno maloj arteriji, odnosno da je arterija u potpunosti srasla sa Schneiderovom membranom i tada nema opasnosti od njene povrede. Piezoelektrična kirurgija je odlična tehnika izbora za osteotomiju lateralnog zida maksilarnog sinusa kada postoji opasnost od povrede intraosealne arterije. Piezoelektrični instrument reže tvrdo koštano tkivo kao i svrdlo, ali za razliku od njega, meko tkivo zaobilazi i u ovom slučaju krvnu žilu ostavlja intaktnom.



Slika 6. Dvije intraosealne AAA unutar lateralnog zida maksilarnog sinusa (*bijele strelice*).  
Preuzeto s dopuštenjem izdavača: (138)

#### 14.2.1.1.2.4. Postupanje u slučaju krvarenja AAA

Uspravljanje glave i digitokompresija rane treba biti prva reakcija kirurga. Gaza treba biti namočena u TXA, a parodontna sonda može pomoći da se gaza ugura u koštani kanal. Koštani vosak, pa čak i ksenograft mogu zaustaviti krvarenje. Nakon što je krvarenje zaustavljeno, može se nastaviti s augmentacijom sinusa, a 15 min nakon zaustavljanja krvarenja kompresijska gaza može se ukloniti. Ako ne dođe do zaustavljanja krvarenja ili postoji sumnja da ono i dalje postoji, potrebno je direktno elektrokauterizirati arteriju u kanalu i postupak se ponavlja dok se krvarenje ne zaustavi (136). Može se koristiti i dijamantno svrdlo na kolječniku bez vodenog hlađenja. U nekim slučajevima može se napraviti sekundarni prozor distalno od izvora krvarenja kako bi se podvezala krvna žila (1).

#### 14.2.1.2. Stražnja lateralna nosna arterija

*A. nasalis posterior lateralis* (ANPL) je ogranak *a. sphenopalatina* koja se nalazi unutar medijalnog zida antruma sinusa. Anteriorno anastomozira sa *a. facialis* i *a. ethmoidale*. Krvarenje može nastati ako se povrijedi tanki medijalni zid sinusa za vrijeme elevacije Schneiderove membrane. Ukoliko krvarenje nastane, potrebno je privremeno tamponirati medijalni zid sinusa. Nakon zaustavljanja krvarenja, moguće je nastaviti s augmentacijom sinusa. Epistaksa nakon operacije sinusa je prilično česta i može se dogoditi bez obzira je li

došlo do perforacije membrane. Epistaksa najčešće nastaje unutar prva 24 sata od operacije i uvijek je potrebno upozoriti pacijenta na moguće krvarenje (1).



Postoje različiti pristupi u postupanju kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Raspon postupanja kod NOAK lijekova je od uzimanja terapije, prekida terapije 1 dan prije zahvata do zamjene terapije sa LMWH (139). Općeniti dentalni zahvati s malim rizikom od krvarenja ne zahtijevaju prekid NOAK lijekovima (140). Prema službenim smjernicama smatra se da ugradnja DI nosi veći rizik od postoperativnog krvarenja. Kod pacijenata koji idu na zahvat s visokim rizikom od krvarenja, a na terapiji su NOAK lijekovima, preporuka je da se terapija prekida ovisno o lijeku kojeg uzimaju (139). Ako pacijent uzima terapiju dva puta na dan, ne uzima jutarnju dozu, odnosno terapiju 12 sati prije zahvata (apixaban i dabigatran), a ako uzima terapiju jednom na dan, tada prekida terapiju 24 sata prije zahvata (rivaroxaban i edoxaban) (139, 140).

Beyer-Westerdorf *et al.* dokazali su da kratak prekid terapije NOAK lijekovima bez premošćivanja terapije heparinom nije povisio rizik od kardiovaskularnih komplikacija, dok je više komplikacija krvarenja bilo kod pacijenata kod kojih se terapija premostila heparinom (140).

Za pacijente na varfarinu, savjet je da se normalno podvrgnu zahvatu, bez prekidanja terapije, ukoliko im je  $INR \leq 4$  unutar 24 sata prije zahvata. Implantološki zahvati mogu varirati od jednostavnih ugradnji jednog DI do kompleksnih zahvata ugradnje zigomatičnih ili pterigoidnih implantata s pripadajućim augmentativnim postupcima. Rizik od krvarenja ne ovisi samo o antikoagulantnom statusu, već i o invazivnosti samoga kirurškog postupka. Većina studija ne uzima u obzir ovaj važan faktor. Nema dovoljno kliničkih ispitivanja koje ocjenjuju utjecaj antikoagulantne terapije na krvarenje.

Postoje prospektivne slijepo studije u kojima je nastavljeno uzimanje antikoagulantne terapije s time da kirurg nije znao radi li skupinu pacijenata koji uzimaju ili ne uzimaju antikoagulantnu terapiju. Niti jedna od izvedenih studija nije adekvatno obradila podatke. Studije koje ocjenjuju krvarenje unutar perioperativnog perioda pune su pristranih interpretacija rezultata. Bacci *et al.* definirali su kriterije za objektivnu procjenu krvarenja. Skala krvarenja je podijeljena u četiri stupnja: nema krvarenja, neznatno krvarenje (definirano kao blago curenje) koje se može zaustaviti samo kompresijom gazom. Umjereno krvarenje je definirano kao krvarenje koje remeti vidljivost operativnog polja i zahtijeva dodatne mjere hemostaze. Teško krvarenje je kategorija koja zahtijeva medikamentozno postizanje hemostaze.

Shi *et al.* su u svojem radu objavili da postoji povećan rizik od krvarenja kod pacijenata na oralnim antikoagulantima za razliku od onih koji terapiju ne uzimaju, dok su



Nematullah *et al.* objavili da ne postoji povećani rizik od krvarenja kod oralnokirurških zahvata kod pacijenata koji su nastavili ili prekinuli terapiju varfarinom.

Svakako odluka o prekidu antikoagulantne terapije prije ugradnje DI ne smije biti donesena olako. Postoje dokazi da prekid terapije može povećati rizik od VTE uzrokujući razvoj bolesti ili čak smrti (139). Preporuka je da se terapija ne prekida kod pacijenata na terapiji AVK koji se podvrgavaju manjim oralnokirurškim zahvatima. Treba uzeti u obzir da se većina studija osvrće na zahvate vađenja zuba, a ne ugradnje DI. Walh *et al.* su u svojoj studiji objavili da rizik od TE kod pacijenata u kojih je antikoagulantna terapija prekinuta nadilazi rizik od značajnog krvarenja, uspoređujući ih s pacijentima kod kojih terapija nije prekinuta (140). Indikacija za antikoagulantnu terapiju može biti iz profilaktičkih ili terapijskih razloga, stoga eventualan prekid terapije treba biti donesen u skladu s individualnim rizikom od krvarenja (139).

Retrospektivna studija Galetti *et al.* je pokazala da prekid terapije rivaroxabanom 24 sata prije zahvata kod pacijenata koji se podvrgavaju ugradnji DI, augmentaciji kosti i imedijatnom opterećenju DI nije povećao rizik od perioperativnog i postoperativnog krvarenja, niti od TE komplikacija. Intra- i postoperativno krvarenje u ovoj studiji bilo je 25 % veće nego opisano u literaturi. Radilo se o manjim krvarenjima koja su se jednostavno zaustavila za nekoliko minuta. Samo jedan slučaj je pokazao veće krvarenje, koje nije utjecalo na ishod zahvata. Nadalje, klinički uspjeh ugrađenih implantata bio je izvrstan s ukupnim uspjehom od 100 %. Treba uzeti u obzir da 9 od 12 pacijenata uključenih u studiju nije imalo nikakvih komorbiditeta. To bi značilo da postojanje više komorbiditeta i uzimanje nekoliko vrsta lijekova može potaknuti perioperativno krvarenje zbog međusobne interakcije lijekova.

Abayon *et al.* promatrali su pacijente koji su djelomično ili potpuno prekinuli terapiju rivaroxabanom prije dentalnih zahvata. Objavili su da jedan dan prekida terapije prije zahvata nije dokazao pojavu TE unutar 30 dana od zahvata.

Budući da rivaroxaban nema specifični antidot, postoji kromogeni test koji procjenjuje aktivnost anti-Xa u plazmi. Visoka cijena i nedostupnost testa u većini laboratorija otežava ovakav način monitoringa. Kod pacijenata s normalnom renalnom funkcijom, pretraga nije potrebna, jer rivaroxaban ima kratak poluvijek života i brza ekskrecija urinom omogućuje kontrolu krvarenja. Firrolo i Hupp predlažu da pacijenti s normalnom renalnom funkcijom i bez krvnih poremećaja ne trebaju prekidati terapiju prije jednostavnih zubnih ekstrakcija.

Gomez-Moreno *et al.* u svojoj su studiji ugrađivali do 3 DI bez prekida terapije rivaroxabanom. Objavili su da nije bilo statističke razlike krvarenja kod prve skupine

pacijenata s onima kojima je terapija prekinuta 48 sati prije zahvata. Clemm *et al.* ugrađivali su do 10 DI bez prekida antikoagulantne terapije i nisu zamijetili veće postoperativno krvarenje. Međutim, njihova studija ne navodi o kojim se NOAK lijekovima radilo.

Izuzetno je važna klasifikacija oralnokirurških zahvata. Kammerer *et al.* smatraju da pojam “manji dentalni zahvati” opisuje niz zahvata u dentalnoj medicini. Pogrešno shvaćanje pojma dovodi do podcjenjivanja rizika kada se pacijenti trebaju podvrgnuti kompleksnim oralnokirurškim postupcima. Prema škotskim stomatološkim smjernicama (*Scottish dental guidelines*), potrebno je prekinuti terapiju NOAK lijekovima kada se radi o zahvatima s visokim rizikom od krvarenja. To se odnosi na više od 3 ekstrakcije zuba ili više od 2 ugradnje DI. Smjernice obuhvaćaju prekid terapije 24 sata prije zahvata, imedijatnu ugradnju i imedijatno opterećenje DI kako bi se što više koraka objedinilo u jednom zahvatu i time izbjegla opasnost od krvarenja. Covani *et al.* Objavili su da je stopa preživljenja DI 95.1 %. U njihovoj studiji pacijenti su uzimali rivaroxaban svaku večer. Preskakanje doze večer prije zahvata i nastavljanjem terapije isti dan nakon zahvata osigurava kirurgu terapijski prozor od 24 sata i smanjenje opasnosti od krvarenja (140).

Općenito se prednji dio mandibule smatra sigurnom zonom za ugradnju DI. Međutim ova regija obiluje anatomskim varijacijama. CBCT snimka može otkriti intrakoštane kanale koji sadrže važne arterije. DI koji su uzrokovali krvarenje su najčešće postavljeni u mandibulu u regiju očnjaka, zatim inciziva i na kraju na mjestu prvih premolara. Ovakav oblik krvarenja objašnjava se prisutnošću sublingvalne i submentalne arterije. Mardinger *et al.* u svojoj studiji navode da je srednja udaljenost alveolarnog grebena od sublingvalne i submentalne arterije 15 mm u regiji očnjaka i inciziva. Udaljenost navedenih arterija od lingvalne kortikalne ploče je 4 mm u regiji brade, a 2 mm u regiji očnjaka i molara. Anatomske i radiografske studije dokazale su prisutnost lingvalnih vaskularnih kanala u mandibuli. Lateralni lingvalni kanali su u regiji očnjaka prisutni od 69 – 80 % slučajeva, dok je učestalost medijalnog vaskularnog kanala između 33.1 – 100 % slučajeva. Promjer navedenih kanala iznosi 1.2 mm što je dovoljno da izazove teško sublingvalno krvarenje. Katakami *et al.* su opisali mogućnost anastomoze između lingvalnih kanala i donjeg alveolarnog kanala u 20 – 1 % slučajeva što upućuje na povećan rizik od nastanka i mogućnosti kontroliranja krvarenja.

Mardinger *et al.* otkrio je da je srednja udaljenost mandibularnih krvnih žila od alveolarnog grebena 15 mm u regiji inciziva i očnjaka, a 19 mm u zoni molara. Savjet je da se na mjesto inciziva i očnjaka ugrađuju kraći DI. 68.7 % krvnih žila nalazi se u regiji očnjaka iznad milohoidnog mišića.

U 70.6 % slučajeva nastaje trenutno krvarenje pri ugradnji DI ili postoperativno naknadno krvarenje do 7 sati nakon zahvata. Moguće objašnjenje za ovo je da lacerirana arterija krvari sporo, ali stalno, dok potpuno presijecanje arterije izaziva jaki vazospazam koji u kombinaciji s vazokonstriktorom može odgoditi krvarenje na nekoliko sati (135).

Da bi došlo do presijecanja sublingvalne arterije i nastanka hematoma dna usne šupljine, nije potrebno da dođe do perforacije lingvalnog kortikalisa, budući da se arterija nalazi intraosealno. Veličina i širenje hematoma, može ovisiti o dodatnim anastomozama sublingvalne arterije sa susjednom submentalnom i incizivnom arterijom.

Pri dijagnostici sublingvalnog hematoma, prva mjera pomoći je komprimirati ranu i pričekati da krvarenje stane. Cijelo je vrijeme potrebno nadzirati prohodnost dišnog puta. Komprimiranje se može vršiti i s hladnim oblogom. Svaki pokušaj legiranja arterije može pogoršati stanje. Postupak je sam po sebi težak zbog smanjene vidljivosti uslijed krvarenja, a dodatne incizije u svrhu pristupa ozlijeđenoj krvnoj žili samo pospješuju krvarenje.

Hematom svojim širenjem ometa disanje tako što jezik gura meko nepce u ždrijelo. Hematom koji proizlazi od sublingvalne arterije ne spaja se sa submandibularnim prostorom, kao što to čini submentalna arterija. Upravo je izlivanje krvi u submandibularni prostor zaslužno za opstrukciju ždrijela i dišnog puta. Sublingvalni prostor od submandibularnog prostora odvajaju genioglosus i milohioidni mišić. Ova dva prostora mogu komunicirati posteriorno. Da bi krvarenje zahvatilo submentalni prostor, nutritivni kanal treba biti smješten ispod navedenih mišića. U većini slučajeva pacijenti s razvijajućim hematomom dna usne šupljine bili su hospitalizirani i intubirani. Pacijenta bi trebalo odmah intubirati, jer po dolasku u bolnicu hematom svojom veličinom otežava intubaciju. Kirurg implantolog trebao bi znati izvesti traheotomiju u slučaju početka asfiksije. Najbolje pristupno mjesto za ovakav postupak je prvi trahealni prsten, jer se nalazi iznad štitnjače, ispod glasnica. Ovakvo stanje je ozbiljno s mogućim smrtnim ishodom.

DI duljine 12 – 15 mm povezani su s krvarenjem u dno usne šupljine, iako i DI manje duljine poput 11.5 mm mogu izazvati krvarenje opisano u Peñarrocha-Diago *et al.* Relativno dugi DI nisu potrebni za retenciju pokrovnih ili fiksnih proteza. Anteriorna mandibula je građena od guste kosti koja jako dobro podnosi kliničko opterećenje DI (134). Iako se smatra da DI, uži od 3 mm, trebaju biti dulji da bi pružili otpor opterećenju, što povećava mogućnost ozljede vaskularnih struktura, rezultati istraživanja Kovačić I. *et al.* metodom konačnih elemenata dokazali su da je dovoljna širina užeg DI 2.0 - 2.5 mm, a duljina 6 - 8 mm u slučajevima rehabilitacije ekstremno resorbirane bezube mandibule (134, 141).

Opisana su različita postupanja kod proboja lingvalnog korteksa. Ona su obuhvaćala uklanjanje postavljenog DI i prekidanje zahvata ili ostavljanje DI u kosti. Ostavljanje DI u kosti sprječava istjecanje krvi u usta, vrši kompresiju na mjesto krvarenja i zaustavlja krvarenje. Uklanjanje DI ima smisla ako nema krvarenja kroz osteotomiranu kost, što znači da meka tkiva prihvaćaju hematoma koji se širi.

Ugradnja DI bez odizanja mukoperiostalnog režnja (*flapless implant placement*) zahtijeva odlično poznavanje koštane morfologije i važnih anatomskih struktura.

Povezana je uz manje komplikacija, zbog temeljite preoperativne pripreme.

Većina autora upućuje da je perforacija upravo lingvalne arterije probijem lingvalnog kortikalisa uzrok krvarenju (135). Katsumi *et al.* opisali su četiri tipa sublingvalnih i submentalnih anastomoza. Tip 1 odnosi se na postojanje sublingvalne arterije koja nema submentalni ogranak (63 %). Tip 2, 3 i 4 obuhvaćaju postojanje submentalne arterije i povezani su s krvarenjem sublingvalne regije (1).

Uzrok krvarenja u gornjoj čeljusti je povreda AASP. Radiografske i anatomske studije opisale su položaj arterija i njihovih anastomoza u području maksilarnog sinusa. Anastomoze u obliku AAA između AASP i *a. infraorbitalis* pronađene su u 100 % slučajeva na kadaverima. Na CBCT-u učestalost anastomoza je 44 – 55 %. Razlog takve anatomske i radiološke diskrepancije između rezultata dobivenih na istim kadaverima je u tome što sve anastomoze nisu smještene intraosealno, već ekstraosealno unutar Schneiderove membrane. Srednji promjer anastomoze je 1 mm i nije se smanjivao s porastom dobi. Raspon udaljenosti AAA do alveolarnog grebena iznosi od 11.2 mm do 19 mm. Solar *et al.* pronašao je u svojoj studiji da je udaljenost anastomoze od alveolarnog grebena kod intraosealne AAA 19 mm, a kod ekstraosealne AAA 24.5 mm. Elia *et al.* utvrdili su da, ako se kod osteotomije lateralnog zida maksilarnog sinusa pristupa na za to uobičajenom mjestu, ono sa sobom nosi povećani rizik od krvarenja u 20 % slučajeva. Lamas *et al.* savjetuju uporabu osteotoma, a ne kirurških svrdala kad god je to moguće, ako se DI ugrađuje u rizično područje gornje čeljusti (135). Autori se slažu da krvarenje oštećenjem AAA nije po život opasno i da iskusan kirurg može brzo postići normalnu hemostazu. Najveća neugodnost je gubitak vidljivosti operativnog polja. Pretpostavlja se da oštećenjem arterije dolazi do gubitka adekvatne vaskularizacije i nedovoljne remodelacije kosti. Ako krvarenje nije dobro kontrolirano, može doći do postoperativne, odgođene vazodilatacije, koja dovodi do krvarenja s hematoma, hemosinusom i ispiranjem grafta. Hemosinusitis utječe na prohodnost sinusa i može dovesti do sinusitisa s kompromitiranjem uspjeha grafta (136).

## **16. ZAKLJUČAK**

Dentalna implantologija je zahvaljujući visokoj stopi uspješnosti postala nezaobilazni dio dentalne medicine. Krvarenje prilikom bilo kojeg kirurškog zahvata normalna je pojava, no postoje situacije u kojima može doći do većeg i po život opasnog krvarenja. Upravo zbog toga potrebno je prije početka svakog kirurškog zahvata evaluirati mogućnost krvarenja detaljnom medicinskom anamnezom, kliničkim pregledom i po potrebi laboratorijskim testovima. Uzroci krvarenja mogu biti mnoga stanja i poremećaji krvarenja, opće i hematološke bolesti, kao i nasljedni i stečeni poremećaji zgrušavanja. AVK i NOAK uz antiagregacijske lijekove pripadaju važnoj skupini lijekova iz aspekta dentalne implantologije, budući da usporavaju fiziološku hemostazu. Tu su NSAID, kao i razni herbalni suplementi i dodaci prehrani koje pacijenti znaju na svoju ruku nekritički uzimati. Razumijevanje spontane i instrumentirane hemostaze važno je u slučaju komplikacije krvarenja. Krvarenje se može zaustaviti mehaničkim, kemijskim, biološkim ili fizičkim metodama.

Odluka o prekidu antikoagulantne terapije prije kirurškog zahvata ugradnje DI, trebala bi biti donesena posebno za svakog pacijenta uz konzultacije sa nadležnim internistom. Treba uzeti u obzir da implantološki zahvati imaju raspon od jednostavnih postupaka kao što je ugradnja jednog DI s niskim rizikom od krvarenja do velikih bimaksilarnih rehabilitacija s visokim rizikom od krvarenja. Upravo daljnje studije trebaju se bazirati na proučavanju utjecaja antikoagulantne terapije na krvarenje prilikom invazivnih zahvata u dentalnoj implantologiji, kako bi se definirale specifične smjernice za postupke s visokim rizikom od krvarenja. Sve dosadašnje studije navode da su se komplikacije krvarenja pri ugradnji DI uspješno mogle zaustaviti lokalnim mjerama hemostaze. Prekid terapije NOAK 12 do 24 sata prije zahvata govori u prilog uspješnom izvođenju ugradnje višestrukih DI s imedijatnim opterećenjem bez opasnosti od krvarenja i nastanka TE komplikacija.

Komplikacije krvarenja nakon ugradnje DI nisu česte, ali mogu biti ozbiljne, osobito u mandibularnoj regiji. Razlog tomu su anatomske varijacije koje su individualne za svakog pacijenta. Najčešći uzrok teškog krvarenja u području lingvalnog kortikalisa donje čeljusti je perforacija kosti s oštećenjem sublingvalne arterije uporabom DI duljine  $\geq 15$  mm. Ovakvu komplikaciju ne smije se podcjenjivati, jer zahtijeva osiguravanje dišnog puta i kontrolu krvarenja u bolničkim uvjetima, a može imati i fatalan ishod. Preoperativna CBCT analiza uveliko pomaže u izbjegavanju povrede važnih vaskularnih struktura, ne samo u anteriornom području mandibule, već i u lateralnom zidu maksilarnog sinusa.

## **17. LITERATURA**

1. Resnik RR. Intraoperative complications: Bleeding. In: Misch CE, Resnik RR. Misch's avoiding complications in oral implantology. 1st ed. St. Louis: Elsevier; 2018. pp. 700-73.
2. Resnik RR, Resnik RJ. Medical/Medication complications in oral implantology. In: Misch CE, Resnik RR. Misch's avoiding complications in oral implantology. 1st ed. St. Louis: Elsevier; 2018. pp. 66-163.
3. Kumbargere Nagraj S, Prashanti E, Aggarwal H, Lingappa A, Muthu MS, Kiran Kumar Krishanappa S et al. Interventions for treating post-extraction bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;3(3):CD011930.
4. Katalinić I, Duski R. Hemostatici u stomatologiji. Sonda. 2009;10(19):53-7.
5. Czembirek C, Poeschl WP, Eder-Czembirek C, Fischer MB, Perisanidis C, Jesch P et al. Causes and timing of delayed bleeding after oral surgery. Clin Oral Invest. 2014;18(6):1655-61.
6. Ria B, Wates E, Ria S. A review of haemostasis following minor oral surgery procedures. J Dent Health Oral Disord Ther. 2017;7(1):246-49.
7. Kotarac Knežević A, Gabrić D. Antikoagulantna terapija u dentalnoj medicini. In: Mravak-Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A. Opće zdravlje kroz oralno zdravlje: multidisciplinarni pristup. 1st ed. Zagreb: Matica hrvatska; 2019. pp. 168–79.
8. Bashawri LAM. The approach to a patient with a bleeding disorder: for the primary care physician. J Family Community Med. 2007;14(2):53–8.
9. Par M, Španović N, Filipović-Zore I. Rizični pacijenti (II. dio). Sonda. 2009;10(19):68-70.
10. Ganda KM. Dentist's guide to medical conditions, medications and complications. 2nd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2013. Chapter 37, Prescribed and nonprescribed medications: assessment, analysis and associated dental management guidelines; pp. 395-82.



11. The recovery village [Internet]. Umatilla: Can cocaine cause internal bleeding?; [updated 2020 Nov 20; cited 2022 Mar 15] Available from: <https://www.therecoveryvillage.com/cocaine-addiction/faq/can-cocaine-cause-internal-bleeding/>.
12. Southerland JH, Gill DG, Gangula PR, Halpern LR, Cardona CY, Mouton CP. Dental management in patients with hypertension: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2016;8:111-20.
13. Perović JV. Hemostaza u stomatološkoj praksi. 3rd ed. Beograd: Naučna knjiga; 1986. Chapter 7, Oboljenja sa hemoragijskim sindromom; pp. 111-50.
14. McMahon BJ, Kwaan HC. Thrombotic and bleeding complications associated with chemotherapy. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(8):808–17.
15. Guyton A, Hall JE. Textbook of medical physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Chapter 37, Hemostasis and blood circulation; pp. 483-94.
16. Kujovich J. Approach to a Bleeding Patient. *Laboratory Medicine*. 2001;32(5):250-6.
17. Margetić S. Lupus antikoagulans: s laboratorijske točke gledišta [lecture]. In: *Biochemia Medica/Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. pp. 22-3.
18. Patton LL. Bleeding and clotting disorders. In: Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's oral medicine*. 11th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. pp. 411-34.
19. Leung AK, Chan KW. Evaluating the child with purpura. *Am Fam Physician*. 2001;64(3):419-28.
20. Russeau AP, Vall H, Manna B. Bleeding Time. [Updated 2021 Aug 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537233/>.

21. Dixon LR. The complete blood count: physiologic basis and clinical usage. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 1997;11(3):1-18.
22. Dovlatova N. Current status and future prospects for platelet function testing in the diagnosis. *Br J Haematol*. 2015;170(2):150–61.
23. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011;39(1):273–80.
24. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1803.
25. Paniccia R, Priora R, Alessandrello Liotta A, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Man*. 2015;11:133-48.
26. Le Blanc J, Mullier F, Vayne C, Lordkipanidzé M. Advances in Platelet Function Testing- Light Transmission Aggregometry and Beyond. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2636.
27. Adewoyin AS, Nwogoh B. Peripheral blood film - a review. *Ann Ib Postgrad Med*. 2014;12(2):71-9.
28. Rai D, Wilson AM, Moosavi L. Histology, Reticulocytes. [Updated 2021 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542172/>.
29. Rai A, Vaishali V, Naikmasur VG, Kumar A, Sattur A. Aplastic anemia presenting as bleeding of gingiva: Case report and dental considerations. *The Saudi Journal for Dental Research*. 2016;7(1):69-72.
30. Kinra P, Tewari V, Raghu Raman TS. Role of bleeding time and clotting time in preoperative hemostasis evaluation. *Indian Journal of Aerospace medicine*. 2009;53(1):56-61.

31. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR). [Updated 2021 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>.
32. Klarić E, Filipović-Zore I. Ekstrakcija zuba kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Sonda. 2009;10(19):28-32.
33. Bronić A, Herak DC, Milić M, Margetić S. Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu: Nacionalne preporuke za postupke uzorkovanja, pripreme i analize uzoraka te izvještavanje rezultata probirnih koagulacijskih pretraga protrombinskog vremena, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena, trombinskog vremena, fibrinogena i D-dimera [monografija]. 1st ed. Zagreb: Mediaprint Tiskara Hrastić d.o.o.; 2019. 42 p.
34. Rountree KM, Yaker Z, Lopez PP. Partial Thromboplastin Time. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507772/>.
35. Budinčević H, Bronić A, Ostojić V, Leniček Krleža J, Bielen I. Rutinske koagulacijske pretrage u akutnome moždanom udaru. Medicinski vjesnik. 2016;48(1-2):13-21.
36. Longstaff C. Measuring fibrinolysis from research to routine diagnostic assays. J Thromb Haemost. 2018;16(4):652-62.
37. Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. Br J Haematol. 2016;175(1):12-23.
38. Kačkov S. Usporedba dviju metoda za kvantitativno određivanje D-dimera s koncentracijama ukupnih razgradnih produkata fibrina i fibrinogena [master's thesis]. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004. 53 p.

39. Christerson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Ansell J, De Caterina R et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation -- observations from the ARISTOTLE trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(9):1401-12.
40. Pazzola G, Zuily S, Erkan D. The Challenge of Bleeding in Antiphospholipid. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(2):7.
41. Soma M, Favaloro EJ. Laboratory Testing for Activated Protein C Resistance (APCR). *Methods Mol Biol*. 2017;1646:137-43.
42. Stanojević M, Koprčina B. Smetnje koagulacije u novorođenačkoj dobi. *Paediatr Croat*. 2004;48(1):73-88.
43. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vilchez JA, Valdés M et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199-204.
44. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
45. Lip GY, Banerjee A, Lagrenade I, Lane DA, Taillandier S, Fauchier L. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):941-8.
46. Moore CA, Krishnan K. Bone Marrow Failure. [Updated 2021 Jul 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459249/>.
47. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial*. 2009;22(3):279-86.

48. Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. [Updated 2021 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>.
49. Shi X, Xia H, Zhang W, Li G, Li A. Radiotherapy for one rectal cancer patient with cirrhosis and moderate to severe thrombocytopenia: a case report. *Onco Targets Ther.* 2018;11:5203-7.
50. Xu LH, Fang JP, Weng WJ, Huang K, Zhang YT. Autoimmune hemolytic anemia in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(3):235-40.
51. Patton LL. Hematologic diseases. In: Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's oral medicine.* 11th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. pp. 385-410.
52. Lu X, Chang R. Polycythemia Vera. [Updated 2021 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557660/>.
53. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Shimanovsky A. Leukemia. [Updated 2021 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/>.
54. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma. [Updated 2021 Sep 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/>.
55. Albagoush SA, Azevedo AM. Multiple Myeloma. [Updated 2021 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>.
56. Spiers AS. Surgery in management of patients with leukaemia. *Br Med J.* 1973;3(5879):528-32.

57. Warner MA, Frank RD, Weister TJ, Smith MM, Stubbs JR, Kor DJ. Higher intraoperative plasma transfusion volumes are associated with inferior perioperative outcomes. *Transfusion*. 2019;59(1):112-24.
58. Arya RC, Wander G, Gupta P. Blood component therapy: Which, when and how much. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(2):278-84.
59. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, Klukowska A, Komrska V, Zimmermann R et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE solvent/detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. *Acta Haematol*. 2008;119(2):89-97.
60. Swiech K, Picanço-Castro V, Covas DT. Production of recombinant coagulation factors: Are humans the best host cells? *Bioengineered*. 2017;8(5):462-70.
61. Brinkhous KM, Sandberg H, Garris JB, Mattsson C, Palm M, Griggs T et al. Purified human factor VIII procoagulant protein: comparative hemostatic response after infusions into hemophilic and von Willebrand disease dogs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(24):8752-6.
62. Bharati KP, Prashanth UR. Von Willebrand disease: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011;73(1):7-16.
63. Loomans JJ, Kruip M, Carcao M, Jackson S, van Velzen AS, Peters M et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103(3):550-7.
64. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019;104(9):1702-9.
65. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S. Hemophilia A. 2000 Sep 21 [Updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/>.

66. Shastry SP, Kaul R, Baroudi K, Umar D. Hemophilia A: Dental considerations and management. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4(3):147-52.
67. Costello RA, Nehring SM. Disseminated Intravascular Coagulation. [Updated 2021 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>.
68. Komar K, Kovačić I, Filipović-Zore I. Noviji lijekovi u antikoagulantnoj terapiji - što doktor dentalne medicine treba znati. *Sonda.* 2014;15(29):67-71.
69. Warnock LB, Huang D. Heparin. [Updated 2021 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538247/>.
70. Egan G, Ensom MH. Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(1):33-47.
71. Dilić M, Žutić H, Dizdarević Z, Bukša M. Dijagnostičko terapijski vodič duboke venske tromboze i plućni tromboembolizm. 1st ed. Sarajevo: Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo. Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu; 2006. pp. 22-3.
72. Walenga JM, Jeske WP, Prechel MM, Bacher P, Bakhos M. Decreased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia with low-molecular-weight heparin and related drugs. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(1):69-80.
73. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):575-82.
74. Solari F, Varacallo M. Low Molecular Weight Heparin (LMWH) [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525957/>.

75. Nutesc EA, Spinier SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother.* 2009;43(6):1064-83.
76. Schroeder M, Hogwood J, Gray E, Mulloy B, Hackett AM, Johansen KB. Protamine neutralisation of low molecular weight heparins and their oligosaccharide components. *Anal Bioanal Chem.* 2011;399(2):763-71.
77. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD007557.
78. Nadar SK, Goyal D, Shantsila E, Banerjee P, Lip GY. Fondaparinux: an overview. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(6):577-85.
79. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation.* 2003;107(12):1692-711.
80. Murphy JG, Wright RS, Barsness GW. Ischemic left ventricular aneurysm and anticoagulation: is it the clot or the plot that needs thinning? *Mayo Clin Proc.* 2015;90(4):428-31.
81. Kawano M, Araki T, Yashima H, Nakamura T, Yamamoto K. The reductive activity of human liver microsomes for vitamin K epoxides. *Indones. J. Pharm.* 2020;2(1):7-13.
82. Kimmel SE. Warfarin therapy: in need of improvement after all these years. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(5):677-86.
83. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):2895.



84. Crader MF, Johns T, Arnold JK. Warfarin Drug Interactions. [Updated 2021 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>.
85. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother.* 1995;29(12):1274-83.
86. Shek KL, Chan LN, Nutescu E. Warfarin-acetaminophen drug interaction revisited. *Pharmacotherapy.* 1999;19(10):1153-8.
87. Hook J, Millsopp L, Field EA. Warfarin and Drug Interactions: Prescribing Vigilance. *Dent Update.* 2016;43(1):34-6.
88. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(1):63-79.
89. Holt RK, Anderson EA, Cantrell MA, Shaw RF, Egge JA. Preemptive dose reduction of warfarin in patients initiating metronidazole. *Drug Metabol Drug Interact.* 2010;25(1-4):35-9.
90. Appelboam R, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage. *Blood Rev.* 2009;23(1):1-9.
91. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998;36(2):107-11.
92. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(3):248-52.
93. Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(2):131-5.

94. Warburton G, Caccamese JF Jr. Valvular heart disease and heart failure: dental management considerations. *Dent Clin North Am.* 2006;50(4):493-512.
95. Polania Gutierrez JJ, Rocuts KR. Perioperative Anticoagulation Management. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557590/>.
96. Lockhart PB, Littmann L, Glick M. Diseases of the cardiovascular system. In: Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's oral medicine.* 11th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. pp. 323-44.
97. Syed YY. Idarucizumab. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(4):297-304.
98. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs.* 2014;74(11):1209-31.
99. Scheen AJ, Lancellotti P. Edoxaban (LIXIANA®): new oral anticoagulant for the treatment and secondary prevention of thromboembolic disease. *Rev Med Liege.* 2016;71(11):517-24.
100. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967-77.
101. Douketis J, Bell AD, Eikelboom J, Liew A. Approach to the new oral anticoagulants in family practice: part 2: addressing frequently asked questions. *Can Fam Physician.* 2014;60(11):997-1001.
102. Thachi J. Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians. *Clin Med (Lond).* 2016;16(2):152-60.
103. 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.

104. Darawade DA, Kumar S, Desai K, Hasan B, Mansata AV. Influence of aspirin on post-extraction bleeding - A clinical study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4(1):63-7.
105. Duraković Z. Primjena antiagregacijskih lijekova u starijoj dobi. *Medix.* 2011;17(91):200-4.
106. Arif H, Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin). [Updated 2021 Jul 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>.
107. Sáez-Alcaide LM, Sola-Martín C, Molinero-Mourelle P, Paredes-Rodríguez V, Zarrías-Caballero C, Hernández-Vallejo G. Dental management in patients with antiplatelet therapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(8):1044-50.
108. Moore M, Power M. Perioperative hemorrhage and combined clopidogrel and aspirin therapy. *Anesthesiology.* 2004;101(3):792-4.
109. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
110. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin WA, Gebauer MU, Haerberli A et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):699-705.
111. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* . 1999;353(9148):227-31.
112. Kim SJ, Seo JT. Selection of analgesics for the management of acute and postoperative dental pain: a mini-review. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50(2):68-73.
113. Drug bank online [Internet]. Alberta: Cocaine. [updated 2019 Jun 18; cited 2022 Mar 15] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00907>.

114. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11(4):319-27.
115. Johari V, Loke C. Brief overview of the coagulation cascade. *Dis Mon.* 2012;58(8):421-3.
116. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515–23.
117. Murray V, Norrving B, Sandercock PA, Terént A, Wardlaw JM, Wester P. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. *J Intern Med.* 2010;267(2):191-208.
118. Perović JV. Hemostaza u stomatološkoj praksi. 3rd ed. Beograd: Naučna knjiga; 1986. Chapter 5, Veštačka hemostaza; pp. 59-98.
119. Ho C, Argáez C. Topical Silver Nitrate for the Management of Hemostasis: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Oct 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537873/>.
120. Tarighi P, Khoroushi M. A review on common chemical hemostatic agents in restorative dentistry. *Dent Res J (Isfahan).* 2014;11(4):423-8.
121. Sangkuhl K, Shuldiner AR, Klein TE, Altman RB. Platelet aggregation pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(8):516-21.
122. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(1):29-31.

123. Ganda KM. Dentist's guide to medical conditions, medications and complications. 2nd edition. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2013. Chapter 18, Coagulation disorders: common clotting factor deficiency disease states, associated systemic and/or local hemostasis adjuncts, and dental management guidelines; pp. 254-61.
124. Sánchez-Palomino P, Sánchez-Cobo P, Rodríguez-Archilla A, González-Jaranay M, Moreu G, Calvo-Guirado JL et al. Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(5):616-20.
125. Eberhard U, Broder M, Witzke G. Stability of Beriplast P fibrin sealant: storage and reconstitution. *Int J Pharm*. 2006;313(1-2):1-4.
126. Šitum M. Dermatološka kirurgija i korektivna dermatologija. In: Šitum M et al. *Dermatovenerologija*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. pp. 42-9.
127. Weibert RT, Le DT, Kayser SR, Rapaport SI. Correction of excessive anticoagulation with low-dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med*. 1997;126(12):959-62.
128. Manjuladevi M, Vasudeva Upadhyaya K. Perioperative blood management. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):573-80.
129. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus*. 2009;7(1):49-64.
130. Kumar H, Gupta PK, Mishra DK, Sarkar RS, Jaiprakash M. Leucodepletion and Blood Products. *Med J Armed Forces India*. 2006;62(2):174-7.
131. Schoenfeld H, Spies C, Jakob C. Volume-reduced platelet concentrates. *Curr Hematol Rep*. 2006;5(1):82-8.
132. Schoenfeld H, Muhm M, Doepfmer U, Exadaktylos A, Radtke H. Platelet activity in washed platelet concentrates. *Anesth Analg*. 2004;99(1):17-20.

133. Suzuki JB, Resnik RR. Wound dehiscence: Incision line opening. In: Misch CE, Resnik RR. Misch's avoiding complications in oral implantology. 1st ed. St. Louis: Elsevier; 2018. pp. 1038-125.
134. Peñarrocha-Diago M, Balaguer-Martí JC, Peñarrocha-Oltra D, Bagán J, Peñarrocha-Diago M, Flanagan D. Floor of the mouth hemorrhage subsequent to dental implant placement in the anterior mandible. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2019;11:235-42.
135. Balaguer-Martí JC, Peñarrocha-Oltra D, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha. Immediate bleeding complications in dental implants: A systematic review. 2015;20(2):231-8.
136. Tourbah B, Maarek H. Complications of maxillary sinus bone augmentation: prevention and management. In: Khoury G, Younes R. Sinus grafting techniques. 1st ed. Cham: Springer; 2015. pp. 195-233.
137. Danesh-Sani SA, Movahed A, ElChaar ES, Chong Chan K, Amintavakoli N. Radiographic Evaluation of Maxillary Sinus Lateral Wall and Posterior Superior Alveolar Artery Anatomy: A Cone-Beam Computed Tomographic Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(1):151-60.
138. Felizardo R. Anatomy and related pitfalls in sinus floor elevation. In: Khoury G, Younes R. Sinus grafting techniques. 1st ed. Cham: Springer; 2015. pp. 9-30.
139. Dawoud BES, Kent S, Tabbenor O, George P, Dhanda J. Dental implants and risk of bleeding in patients on oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent*. 2021;7(1):82.
140. Galletti G, Alfonsi F, Raffaele A, Valente NA, Chatelain S, Kolerman R et al. Implant Placement in Patients under Treatment with Rivaroxaban: A Retrospective Clinical Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4607.
141. Kovacic I, Persic S, Kranjcic J, Lesic N, Celebic A. Rehabilitation of an Extremely Resorbed Edentulous Mandible by Short and Narrow Dental Implants. *Case Rep Dent*. 2018;2018:7597851.

## **18. ŽIVOTOPIS**

Martin Narančić rođen je 18. lipnja 1988. godine u Zadru gdje je završio Opću gimnaziju te potom upisao Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirao je 2015. godine nakon čega je odradio obavezni pripravnički staž u Domu zdravlja Zadarske županije. Radni staž stječe radom u Domu zdravlja Ogulin i Domu zdravlja Ozalj. Poslijediplomski specijalistički studij iz Dentalne implantologije upisuje 2020. godine, a od 2021. godine je na specijalizaciji iz endodoncije s restaurativnom stomatologijom za potrebe Stomatološke poliklinike Zagreb.