

# Oralni kirurški zahvati u bolesnika na antitrombocitnoj terapiji

---

Ćabov, Tomislav; Gobić, David

Source / Izvornik: **Medicina, 2006, 42, 274 - 281**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:687307>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## ORALNI KIRURŠKI ZAHVATI U BOLESNIKA NA ANTTITROMBOCITNOJ TERAPIJI

### ORAL SURGERY PROCEDURES IN PATIENTS UNDER ANTIPLATELET AGENTS

Tomislav Čabov<sup>1</sup>, David Gobić<sup>2</sup>

#### SAŽETAK

Antitrombocitni lijekovi, skupina su lijekova u terapiji i prevenciji tromboembolijskih bolesti. Povećani broj indikacija u proteklih desetak godina, uvjetovao je da su u svakodnevnome stomatološkom radu i tijekom oralnih kirurških zahvata, bolesnici prekidali antitrombocitnu terapiju 7 – 10 dana prije zahvata.

Svrha je ovoga rada prikazati različite antitrombocitne lijekove, njihovo djelovanje, učinak na trombocite i poslijeoperativno krvarenje, te ukazati na smjernice za svakodnevni stomatološki rad i oralne kirurške zahvate u bolesnika na antitrombocitnoj terapiji.

*Ključne riječi:* antitrombocitni lijekovi, stomatološko liječenje, oralna kirurgija, poslijeoperativno krvarenje

#### SUMMARY

Antiplatelet medications represent the group of drugs in the treatment and prevention of thromboembolic diseases. The expanding indication for antiplatelet drugs in the last decade has lead the patients to discontinue antiplatelet drugs for 7 – 10 days before daily dental treatment or oral surgery. The purpose of this article is to review the various antiplatelet drugs, their mode of action, their effect on platelet and postoperative bleeding, and to point out the daily dental treatment and oral surgery procedures on patients under antiplatelet therapy.

*Key words:* antiplatelet drugs, dental treatment, oral surgery, postoperative bleeding

#### UVOD

Srčano-krvožilne bolesti danas su najčešći uzrok pobola i pomora u Hrvatskoj, jednako kao i u većini razvijenih zemalja. Budući da je broj indikacija za terapiju antitrombocitnim lijekovima kod takvih bolesti povećan, neizbježno je da i doktori stomatologije u svom radu takvim bolesnicima svakodnevno sve češće propisuju odgovarajuću stomatološku terapiju. U bo-

lesnika na antitrombocitnoj terapiji postoji alteracija u primarnoj hemostazi, što izravno utječe na jednostavne stomatološke zahvate ili oralne kirurške zahvate. Uzimajući u obzir sklop djelovanja antitrombocitnih lijekova, kod oralnih kirurških zahvata nameću se dva moguća postupka: prekid antitrombocitne terapije i primjena odgovarajuće zamjenske terapije ili bez nje, odnosno nastavljanje antitrombocitne terapije bez ikakve promjene. Prekid antitrombocitne terapije zasigurno smanjuje unutaroperativno i poslijeoperativno krvarenje, ali s druge strane, takav postupak ne osigurava najbolju zaštitu od rizika za razvoj tromboembolije. Nastavljanje pak antitrombocitne terapije koja osigurava zadovoljavajuću prevenciju tromboembolije, jamačno je važnije od rizika za razvoj unutaroperativnoga i poslijeoperativnoga krvarenja.

<sup>1</sup> Klinika za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>2</sup> Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 4. 9. 2006.

Prihvaćeno: 16. 10. 2006.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Tomislav Čabov, dr. stom., T. Stržića 3, 51000 Rijeka, e-mail: tomislav.cabov@medri.hr

Trombociti, kao važne sastavnice normalne hemostaze, ujedno su ključni čimbenici patološke tromboze zbog sposobnosti prijanjanja uz ozlijeđenu krvnu žilu, i nakupljanja na mjestu ozljede.<sup>1</sup> Normalni hemostatski proces događa se kroz krvožilnu, trombocitnu i koagulacijsku fazu. Primarna hemostaza uključuje ozljedu krvne žile i posljedičnu refleksnu vazokonstrikciju, te nakupljanje trombocita i proteina plazme (uključujući von Willebrandov čimbenik i fibrinogen), što posljedično stvara trombotična ugruška na mjestu ozljede. U koagulacijskoj fazi ili sekundarnoj hemostazi, dolazi do konsolidacije trombotičnoga ugruška urastanjem fibroblasta, te stvaranja vezivnoga ugruška. Vezivni ugrušak konačno se otapa poradi djelovanja proteolitickoga enzima (fibrinolizin), te dolazi do ponovnoga otvaranja krvne žile.<sup>2</sup>

Abnormalno trombocitno gomilanje, ili zaustavljanje antikoagulacijskih mehanizama, ima ključnu važnost u patogenezi tromboembolijskih bolesti poput infarkta miokarda, moždane ishemije, te periferne arterijske insuficijencije.<sup>3</sup>

Trenutačno dostupni antiagregacijski lijekovi interferiraju s pojedinim fazama hemostaze uključujući adheziju, oslobađanje i/ili nakupljanje trombocita,<sup>1</sup> i imaju mjerljiv utjecaj na smanjenje rizika za arterijsku trombozu, koji se ne može jednostavno odvojiti od povećane sklonosti krvarenju.<sup>4</sup>

Idealni antitrombotični agens jest onaj koji preko kratkoživućeg aktivnog metabolita trajno inaktivira trombocitni protein (enzim ili receptor), i koji se ne može resintetizirati tijekom 24-satnoga razdoblja doziranja, te je ograničena trajanja i širine izvantrombotičnoga učinka. Tri trenutačno dostupna antitrombotična lijeka zadovoljavaju te kriterije: acetilsalicilna kiselina (Aspirin<sup>®</sup>, Andol<sup>®</sup>), klopidogrel (Pigrel<sup>®</sup>, Zyllt<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>) i tiklopidin (Tagren<sup>®</sup>).

#### PRIJEOPERATIVNA ANAMNEZA

U prijeoperativnoj anamnezi svih stomatoloških bolesnika, potrebno je postaviti ciljana pitanja vezana uz njihovo opće medicinsko stanje, a posebno su važni podaci vezani uz poremećaje hemostaze. Postoje li određene situacije u kojima je došlo do produljena krvarenja, potrebno je uočiti je li do krvarenja došlo zbog traume ili spontano, koliko je krvarenje trajalo (nekoliko minuta ili satima), uočiti težinu krvarenja (je li bila potrebna transfuzija), te vrstu krvarenja. Poremećaji trombocita uglavnom se očituju kao epistaksa, krvarenje iz gingive, ili kao kožna krvarenja u obliku ehimoza ili petehija. Razni oblici koagulopatija očituju se kao ozbiljnija

unutrašnja krvarenja, s velikom mogućnošću hemartroze. Krvarenja koja su posljedica malformacije krvnih žila, očituju se slično kao i kod poremećaja trombocita, ali uglavnom su ograničena na određena područja. Veliki broj sistemskih bolesti, uključujući bolesti bubrega,<sup>5</sup> jetre, mijeloproliferativni sindrom,<sup>6</sup> kolagenoze<sup>7</sup> i pojedine novotvorine,<sup>8</sup> uzrokuju disfunkciju trombocita. Također, razni lijekovi (nesteroidni antireumatici, antitrombotični, antikoagulantni, antibiotici, srčano-krvožilni lijekovi, antipsihotici), prirodni pripravci (ginkgo biloba, ginseng), te narkotici (heroin, kokain), mogu na različite načine uzrokovati disfunkciju trombocita.<sup>2,9</sup>

Broj trombocita glavni je laboratorijski test u procjeni hemostaze (normalne vrijednosti 150 – 400 x 10<sup>9</sup>/L). Dok vrijednosti veće od normalnih pretpostavljaju trombocitozu, manje vrijednosti ukazuju na trombocitopeniju. Ako je broj trombocita manji od 50 x 10<sup>9</sup>/L, manji oralni kirurški zahvati strogo su kontraindicirani. Spontana krvarenja mogu se pojaviti u bolesnika koji imaju broj trombocita manji od 10 – 20 x 10<sup>9</sup>/L.

U prijeoperativnoj anamnezi stanja bolesnika, nije dovoljno ograničiti se tek na procjenu rizika za krvarenje, već je nužno procijeniti i srčano-krvožilno stanje, kao i moguća ostala patološka stanja. U slučaju bilo kakve dvojbe o težini bolesti trenutačne patologije bolesnika, potrebno je zatražiti mišljenje specijalista kardiologa. Rizik za razvoj tromboembolije izrazito je povećan u slučajevima kada je došlo do razvoja tromboembolije unutar godine dana nakon ugradnje koronarnoga stenta, te kod nekontroliranih i nestabiliziranih kardioloških bolesnika.

Laboratorijski test vremena krvarenja (VK), daje nam podatke o procjeni primarne hemostaze, a obuhvaća vrijeme proteklo od male kožne incizije do završetka krvarenja. Normalne vrijednosti vremena krvarenja kreću se od 2 minute do 10 minuta,<sup>10-12</sup> a podaci se razlikuju, jer različiti laboratoriji imaju različite postupke mjerenja. Premda vrijeme krvarenja nije specifičan laboratorijski test, stoga je njegovo korištenje u otkrivanju krvnih diskrazija ograničeno, ipak je VK koristan prijeoperativni test u bolesnika s poremećajima hemostaze. Sva istraživanja odnosa vrijednosti krvarenja i poslijeoperativnoga krvarenja u bolesnika na antitrombotičnoj terapiji, nisu pokazala statistički bitnu razliku u odnosu prema zdravoj populaciji.<sup>11</sup> Autori istraživanja<sup>12</sup> zaključuju da VK kao laboratorijski test, nije odveć važan u procjeni poslijeoperativnoga krvarenja nakon oralnih kirurških zahvata u bolesnika na antitrombotičnoj terapiji. Danas, većina laboratorija koristi osjetljiviji test nakupljanja trombocita, koji *in vitro* procjenjuje sposob-

nost nakupljanja trombocita krvnoga uzorka na specifične kemijske spojeve poput epinefrina, adenzin difosfata, kolagena, serotonina i arahidonske kiseline. Vrijednosti nakupljanja u prisutnosti pojedinih kemijskih spojeva, naglašavaju obilježje trombocitne disfunkcije.

Budući da trenutačno nema niti jednog sustavnoga biološkog testa kojim bi se rutinski procjenjivao rizik za poslijeoperativno krvarenje u bolesnika na antitrombotičnoj terapiji, još se uvijek mjerodavna procjena krvarenja zasniva na dobroj prijeoperativnoj anamnezi i kliničkome pregledu.

#### ACETILSALICILNA KISELINA

Acetilsalicilna kiselina (ASK), najčešći je nesteroidni protuupalni lijek korišten kao antitrombotična terapija. Niske doze aspirina (75 mg – 100 mg) kao antitrombotična terapija, propisuju se u slučajevima angina, ishemičnih bolesti srca, stanja nakon infarkta miokarda, srčanih prenosnica, angiografija, angioplastika, moždanoga infarkta i tranzitornih ishemičnih napadaja. Krvožilne komplikacije smanjuju se korištenjem aspirina za 20% – 25% u prvih nekoliko godina nakon dijagnosticiranja bolesti, a ukupna je smrtnost smanjena za 16%.<sup>13</sup>

Sklop djelovanja ASK-a, događa se preko dugotrajne inaktivacije ključnoga trombocitnog enzima ciklooksigenaze (COX), odgovornoga za sintezu prostaglandina (PGH<sub>2</sub>), prethodnika tromboksana A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). U ljudskim trombocitima TXA<sub>2</sub> osigurava sustav pojačavanja aktivacijskoga signala, i time izaziva nepovratno nakupljanje trombocita. Inducirajući oblik PGH-sintetaze označava se kao PGH-sintetaza 1 ili COX-1, te PGH-sintetaza 2 ili COX-2. Zbog činjenice da je inhibicija aspirinom ciklooksigenazne aktivnosti PGH-sintetaze 1 i 2<sup>14,15</sup> nepovratna, dolazi do trajnog antitrombotičnog učinka. Za uspostavljanje normalne funkcije trombocita nakon prekida antitrombotične terapije, potrebno je 7 – 10 dana, što je upravo razdoblje postojanja trombocita u perifernoj krvi. Terapijska doza acetilsalicilne kiseline kojom se postiže antitrombotični učinak, kreće se od 75 mg do 325 mg *per os*.<sup>16</sup>

Podaci velikih randomiziranih istraživanja,<sup>16,17</sup> nude jasne dokaze o tomu da aspirin priječi infarkt miokarda i ishemijski moždani udar trajnom inaktivacijom COX-a 1.

Antitrombotična terapija acetilsalicilnom kiselinom, dugo je bila povezana s povećanjem vrijednosti razdoblja krvarenja i rizikom za poslijeoperativno krvarenje. Za većinu elektivnih kirurških zahvata, bilo je preporučeno da bolesnici prekinu terapiju acetilsalicilnom kiselinom 7 – 10 dana prije operativnoga zahvata. Takve

preporuke o ukidanju terapije uglavnom su se zasnivale na podacima općih kirurških istraživanja, koji su ukazivali na povećanje unutaroperativnog i poslijeoperativnog krvarenja u bolesnika na antitrombotičnoj terapiji ASK-om.<sup>18-21</sup> Druga pak istraživanja koja su se uglavnom zasnivala na srčano-krvožilnim operativnim zahvatima, nisu pokazala nikakav statistički bitan gubitak krvi tijekom zahvata, niti potrebu za poslijeoperativnom transfuzijom.<sup>22-26</sup> Takvu razliku u istraživanjima moguće je objasniti u prvome redu raznolikošću istraživane populacije, napretkom kirurških tehnika, te korištenjem lokalnih i sistemskih mjera za kontrolu krvarenja.

#### TIENOPIRIDINI

Klopidogrel i tiklopidin strukturalno pripadaju skupini tienopiridina, te selektivno priječe ADP-om izazvano nakupljanje trombocita, bez izravna utjecaja na metabolizam arahidonske kiseline.<sup>4</sup> Noviji podaci dokazuju da oba navedena lijeka izazivaju nepovratnu alteraciju trombocitnog ADP receptora P2Y,<sup>27</sup> čime priječe ADP-om stimuliranu aktivnost adenil ciklaze.<sup>28</sup> Sprečavanje trombocitne funkcije klopidogrelom, povezano je i sa selektivnom redukcijom ADP receptora, bez promjene u afinitetu vezivanja tih receptora. Trajna modifikacija ADP receptora tienopiridinima vremenski je ograničena i postupno se sporo oporavlja, a jednako tako i funkcija trombocita nakon prestanka uzimanja lijeka. Antitrombotični učinak klopidogrela i tiklopidina nepovratan je, i traje 7 – 10 dana.

Terapija klopidogrelom i tiklopidinom preporučuje se za sekundarnu prevenciju tromboembolije u bolesnika otpornih ili netolerantnih na antitrombotičnu terapiju acetilsalicilom kiselinom, te kod povećana rizika za razvoj moždane ishemije.<sup>29,30</sup>

U prevenciji moždano-krvožilnih komplikacija, tiklopidin je učinkovitiji lijek od ASK-a, ali njegovo je korištenje povezano s većim brojem nuspojava poput dijareje, anemije i neutropenije, stoga je njegovo korištenje uglavnom napušteno.<sup>31,32</sup>

Antitrombotični učinak klopidogrela učinkovitiji je od ASK-a i tiklopidina. Provedena istraživanja potvrđuju veću antitrombotičnu učinkovitost klopidogrela u odnosu naspram ASK-a u prevenciji moždano-krvožilnog udara, infarkta miokarda, te periferne arterijske insuficijencije.<sup>30</sup> Također, klopidogrel pokazuje manje nuspojava u odnosu prema tiklopidinu, a uobičajena dnevna doza iznosi 75 mg.<sup>16</sup>

Unatoč sve većoj popularnosti, klopidogrel bi trebalo propisivati jedino u bolesnika koji pokazuju otpornost na terapiju acetilsalicilnom kiselinom.

#### RASPRAVA

Prije svakog oralnoga kirurškoga zahvata u bolesnika na antitrombocitnoj terapiji, logičnim se smatra da se antitrombocitna terapija prekine 7 – 10 dana prije zahvata, poradi preveniranja unutaroperativnog i poslijeoperativnoga krvarenja. Međutim, takav pristup navedene bolesnike neminovno izlaže riziku za razvoj tromboembolije u razdoblju bez odgovarajuće terapije, jer prema Antiplatelet Trialists studiji, dugotrajna terapija antitrombocitnim lijekovima smanjuje smrtnost za 16%, infarkt miokarda za 31%, moždani udar za 18%, a mogućnost spontana krvarenja povećana je za 0,12%.<sup>13</sup>

Rizik za razvoj tromboembolije nakon ukidanja antitrombocitne terapije, još je uvijek nedovoljno znanstveno procijenjen, premda novija epidemiološka istraživanja upozoravaju na moguću opasnost zbog ukidanja antitrombocitne terapije u bolesnika s koronarnim ili moždano-krvožilnim bolestima.

Retrospektivno istraživanje<sup>33</sup> provedeno na 475 hospitaliziranih bolesnika u jedinici intenzivnoga liječenja zbog infarkta miokarda, pokazalo je da je u 11 bolesnika ukinuta terapija aspirinom 15 dana prije hospitalizacije. Svi su bolesnici bili pod dugotrajnom terapijom aspirinom zbog koronarne insuficijencije, i potpuno stabilni prije ukidanja aspirina. Od 11 navedenih bolesnika, u 9-orice je prekinuta antitrombocitna terapija radi planirana kirurškoga zahvata, a u jednog od 9-orice radi stomatološkoga zahvata. Bolesnik u kojeg je trebao biti izveden stomatološki zahvat, bio je na antitrombocitnoj terapiji bez smetnji 10 godina, ali je dobio infarkt miokarda 10 dana nakon prekida antitrombocitne terapije.

U drugome retrospektivnom istraživanju<sup>34,35</sup> koje je obuhvaćalo bolesnike hospitalizirane zbog akutnoga koronarnoga sindroma u razdoblju od 1999. do 2002., 51 bolesnik prekinuo je antitrombocitnu terapiju 10 – 12 dana prije pojave akutnoga koronarnoga sindroma. Ta je skupina bolesnika obuhvaćala 4,1% od ukupnoga broja bolesnika u kojih je prekinuta antitrombocitna terapija, ali i 13,3% bolesnika u kojih je došlo do pojave ponovnoga akutnoga koronarnoga sindroma. Antitrombocitna terapija bila je prekinuta ili zbog manjega kirurškoga zahvata (n = 7), fibroskopije (n = 8), oralnoga kirurškoga zahvata (n = 13), krvarenja (n = 3), ili zbog izostanka smetnji (n = 20).

Takvi rezultati ukazuju na mogući rizik za razvoj tromboembolije u slučajevima prekida antitrombocitne terapije u kardiološki stabilnih bolesnika. Slični su rezultati prikazani i u bolesnika s moždano-krvožilnim bolestima. D. S. Bachman<sup>36</sup> izvještava o 12 slučajeva u kojih se razvio moždani udar mjesec dana nakon ukidanja terapije aspirinom. U retrospektivnome istraživanju koje je obuhvaćalo 618 bolesnika, P. Michel<sup>37</sup> je pokazao da su nakon prekida terapije aspirinom, bolesnici 3.5 puta podložniji ponovnome moždanom udaru od bolesnika koji nisu imali moždani udar.

Sva ta istraživanja pokazuju da prekid antitrombocitne terapije u bolesnika koji boluju od koronarne ili moždane insuficijencije, i koji su medicinski stabilni, bitno povećava rizik za ponovni tromboembolijski udar.

Nastavak antitrombocitne terapije prije oralnih kirurških zahvata, osigurava prevenciju tromboembolijskoga rizika za razvoj srčano-krvožilnih patoloških stanja i nadilazi unutaroperativni i poslijeoperativni rizik za povećano krvarenje. Aspirin je jedini antitrombocitni lijek za koji su provedena istraživanja o učinku na pojačano krvarenje u stomatologiji.<sup>12,16,38-49</sup> Dokazi o povećanu riziku za krvarenje u bolesnika koji nisu prekinuli antitrombocitnu terapiju vrlo su oskudni, s obzirom na učestalost i težinu krvarenja. Prema kriteriju ozbiljnosti, poslijeoperativna krvarenja mogu se podijeliti u dvije skupine: ozbiljna krvarenja s vitalnim komplikacijama i manja krvarenja. Učestalost svih poslijeekstrakcijskih krvarenja uključujući i ostale predisponirajuće čimbenike, kreće se od 0,2% do 2,3%.<sup>50,51</sup> Ozbiljna krvarenja uključuju zamjetno poslijeoperativno krvarenje koje traje više od 12 sati, kao i razvoj velikih i aktivnih hematoma u području dna usne šupljine, submandibularno ili parafaringeano, stoga je potrebna hospitalizacija. Ipak, takvi su slučajevi u stomatologiji rijetki, i najčešće uključuju traumatsku ozljedu lingvalne arterije, ili koji od njenih ogranaka. Manja se krvarenja prikazuju kao kapličasta krvarenja iz rane, uz postojanje hiperplastičnoga ugruška, ili u obliku ehimoza. U stomatološkoj praksi, najčešća su takva manja krvarenja. U literaturi je opisan samo jedan slučaj ozbiljnoga krvarenja u bolesnika koji je bio na antitrombocitnoj terapiji aspirinom.<sup>46</sup> U tridesetogodišnjeg muškaraca u kojeg je izvedena transplantacija bubrega, pod imunosupresivnom terapijom, antihipertenzivnom terapijom i terapijom aspirinom od 150 mg, nakon gingivektomije, razvilo se ozbiljno krvarenje. Lokalne mjere hemostaze bile su neučinkovite, stoga je bila nužna trombocitna transfuzija. Ipak, u takvoga je bolesnika teško ustanoviti utjecaj

aspirina na poslijeoperativno krvarenje, s obzirom na ostale hematološki rizične čimbenike.

Učestalost krvarenja u bolesnika na antitrombocitnoj terapiji, u svakodnevnome stomatološkome radu ili tijekom oralnih kirurških zahvata, oskudno je dokumentirana, te u dostupnoj literaturi postoje samo tri takva istraživanja.

Jednim se istraživanjem nastojala procijeniti mogućnost oralnih kirurških zahvata, bez prekidanja antitrombocitne terapije.<sup>12</sup> To istraživanje obuhvatilo je 39 bolesnika koji su bili svrstani u dvije skupine, i to: 20 bolesnika prekinulo je terapiju 100 miligramskog aspirina 7 dana prije kirurškoga zahvata, a ostalih 19 bolesnika terapiju je nastavilo. Bolesnici su također bili svrstani prema složenosti operacije, broju izvađenih zuba i prema stanju lokalne upale. U objema skupinama lokalne mjere hemostaze obuhvaćale su šivanje rane i kompresiju sterilnim tamponom. U objema skupinama bolesnika, količina unutaroperativnoga krvarenja bila je zanemarljiva, a poslijeoperativno krvarenje nije uočeno ni u jednoj od tih skupina. Također, nije uočena statistički bitna razlika u unutaroperativnome krvarenju između obiju skupina.

Drugo je istraživanje<sup>52</sup> obuhvatilo skupinu od 51 bolesnika na dugotrajnoj terapiji aspirinom (75mg – 100 mg), u kojih je bio predviđen manji oralni kirurški zahvat. Laboratorijske vrijednosti vremena krvarenja i broja trombocita, bile su unutar normalnih vrijednosti. Obilno poslijeoperativno krvarenje primijećeno je samo u jednog bolesnika tijekom operativnoga vađenja trećeg molara, najvjerojatnije zbog ozljede donjeg alveolarnoga neurovaskularnog ogranka. U svih ostalih bolesnika nije zabilježeno obilnije poslijeoperativno krvarenje, stoga autori zaključuju da se manji oralni kirurški zahvati mogu provoditi bez prekidanja antitrombocitne terapije, uz lokalne mjere hemostaze.

U zadnjem je istraživanju obuhvaćeno 36 bolesnika, od kojih je 17 bolesnika dva dana prije ekstrakcije jednoga zuba započelo terapiju s 325 mg aspirina, a 19 je bolesnika primilo placebo terapiju. Nikakve bitne razlike nisu uočene u trajanju ekstrakcije, težini ekstrakcije i lokalizaciji ekstrakcije. Također, nije uočena statistički bitna razlika u trajanju unutaroperativnoga i poslijeoperativnoga krvarenja, stoga autori<sup>49</sup> zaključuju da nema potrebe prekinuti antitrombocitnu terapiju tijekom ekstrakcije jednoga zuba.

Do sada nije provedeno ni jedno istraživanje o mogućem riziku vezanom uz poslijeoperativno krvarenje u bolesnika na terapiji tiklopidinom ili klopidrogrelom, nakon oralnih kirurških zahvata. Iako je hemo-

ragični rizik povezan s terapijom tienopiridinima teoretski još važniji, farmakološki sklop djelovanja tih antitrombocitnih lijekova sugerira da bolesnici nisu izloženi većem riziku vezanom uz pojačano krvarenje, od bolesnika pod terapijom aspirinom. Pregledom utjecaja antitrombocitnih lijekova u stomatologiji, zaključuje se da u bolesnika pod terapijom klopidrogelom nije potreban prekid terapije prije stomatoloških ili oralnih kirurških zahvata, a klinička su iskustva pokazala da se poslijeoperativno krvarenje učinkovito zaustavlja lokalnim hemostatskim mjerama.<sup>41,48</sup>

Uz nastavljanje antitrombocitne terapije, postoje čimbenici koji dodatno povećavaju mogućnost hemoragičnih komplikacija. Kao glavni predisponirajući čimbenici, u literaturi se navode: lokalna upala, prijašnje infekcije, ozljeda lingvalne sluznice, te nedovoljno kirurško iskustvo terapeuta.<sup>53-56</sup> Oralni kirurški zahvati kod kojih postoji povećani rizik za krvarenje, jesu: višestruke ekstrakcije<sup>55,57</sup> (više od tri zuba), ekstrakcije trećih molara,<sup>50,53,56</sup> te postavljanje dentalnih implantata u području simfize.<sup>58-60</sup> Manje kirurške zahvate moguće je izvesti i u nadležnoj stomatološkoj ambulanti, bez promjene antitrombocitne terapije. To se u prvome redu odnosi na jednostavne ekstrakcije do triju zuba, gingivalnu kirurgiju, periodontalne zahvate i kiruršku ekstrakciju zuba. Ako je potrebno izvaditi više zuba, to valja učiniti u više posjeta, a periodontalnu i gingivalnu kirurgiju potrebno je ograničiti na pojedina područja, kako bi se ustanovio mogući hemostatski poremećaj. Također, potrebno je isključiti postojanje ostalih hemostatskih patoloških stanja, te medicinski simbiotički suodnos ostalih antitrombocitnih i antikoagulantnih lijekova.

Ni jedno provedeno istraživanje nije pokazalo da postoji povećana incidencija ili teže krvarenje u bolesnika koji su redovito uzimali antitrombocitnu terapiju tijekom oralnih, periodontalnih, ili implantoloških zahvata.

Kirurška hemostaza provjeren je i jednostavan zahvat, a uključuje šivanje kirurške rane (preporučuje se resorptivni konac, jer manje zadržava bakterijski plak), postavljanje resorbirajućega hemostatičkoga uloška (Gelfoam®, Gelaspon®, Gelatamp®, Hemocollagen®, Surgicel®), te kompresiju rane sterilnom gazom. Do sada nisu provedena istraživanja kojima bi se usporedila učinkovitost različitih tehnika lokalne hemostaze u bolesnika na antitrombocitnoj terapiji. Jedino takvo provedeno istraživanje u bolesnika na terapiji aspirinom, pokazalo je da je dovoljno šivanje poslijeoperativne rane, uz lokalnu kompresiju sterilnom gazom.<sup>12</sup> U poslijeoperativnome razdoblju, potrebno je bolesniku

dati, odgovarajuće upute vezane uz oralnu higijenu, prehranu, primjenu leda, uzimanje analgetika, te upozoriti ga na mogući razvoj hematoma. S obzirom na rizik vezan uz razvoj krvarenja, najosjetljivija su prva tri poslijeoperativna dana.<sup>55,57</sup>

Najčešće hemoragične komplikacije nakon oralne, periodontalne ili implantološke kirurgije u bolesnika na antitrombocitnoj terapiji, lokalnog su obilježja i imaju dobru prognozu. Najčešći uzrok poslijeoperativnih hemoragičnih komplikacija jest neodgovarajuća kirurška tehnika i lokalna hemostaza, te nepridržavanje poslijeoperativnih uputa.<sup>55,57</sup> U dostupnoj literaturi opisana su samo dva slučaja ozbiljnoga krvarenja nakon oralnoga kirurškoga zahvata, u bolesnika na antitrombocitnoj terapiji.<sup>40,46</sup>

Terapija poslijeoperativnoga krvarenja sastoji se od kirurške revizije lokalne hemostaze, uz odgovarajuću poslijeoperativnu kontrolu bolesnika. U slučaju neuspjeha revizije lokalne hemostaze ili pogoršanja općega stanja, bolesnika je potrebno uputiti u odgovarajuću bolničku ustanovu da bi se isključila ostala patološka hematološka stanja (bolesti jetre, koagulopatije). Potrebno je navesti da ne postoji ni jedan poznati antidot vezan uz farmakološku aktivnost acetilsalicilne kiseline i klopidogetela. Za smanjivanje učinka antitrombocitnih lijekova, pojedini autori preporučuju transfuziju trombocita i terapiju dezmozpresinom.<sup>40,46</sup>

## ZAKLJUČAK

Dosadašnja klinička praksa preporučivala je prekid antitrombocitne terapije prije bilo kakvog stomatološkoga ili oralnoga kirurškoga zahvata, poradi smanjivanja rizika krvarenja. Donedavna, gotovo svi autori znanstvenih radova preporučivali su prekid antitrombocitne terapije prije oralnih kirurških zahvata. Takva su razmišljanja posljedovala podcjenjivanjem rizika tromboembolije u odnosu prema riziku krvarenja.

Nažalost, retrospektivna su istraživanja pokazala ozbiljne tromboembolijske komplikacije u poslijeoperativnome razdoblju (1 – 3 tjedna), najvjerojatnije zbog prekida antitrombocitne terapije. S druge strane pak niti jedno istraživanje nije dokazalo veći rizik za hemoragijske komplikacije u bolesnika koji su nastavili antitrombocitnu terapiju u razdoblju oralnih kirurških i stomatoloških zahvata.

Dakle, sadašnja istraživanja preporučuju nastavak antitrombocitne terapije tijekom stomatoloških i oralnih kirurških zahvata, uz odgovarajuće mjere opreza (kirurška hemostaza, poslijeoperativne upute, poslijeoperativna kontrola bolesnika).

Uz poznavanje mjera opreza vezanih uz hemoragične komplikacije, ne smiju se zanemariti ni ostali operativni rizici, a obuhvatna medicinska anamneza i klinički pregled, ključni su u procjeni stanja bolesnika.

Prema planiranome zahvatu (konzervativna sanacija, operativni zahvat) i težini srčano-krvožilnih bolesti (infarkt miokarda, aritmija, srčana insuficijencija, moždana insuficijencija), potrebno je savjetovati se s kardiologom/neurologom, poradi pravilne procjene stanja bolesnika i odluke o možebitoj hospitalizaciji.

## LITERATURA

1. Kroll MH, Sullivan R. Mechanisms of platelet activation. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins 1998:261-91.
2. George JN, Shatil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991;324(1):27-39.
3. Matsagas MI, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The role of platelets in peripheral arterial disease: therapeutic implications. *Ann Vasc Surg* 2002;16(2):246-58.
4. Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins 1998:1181-92.
5. Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, Neild GH. Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thromb Haemost* 1988;60(1):83-7.
6. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984;64(1):1-12.
7. Dorsch CA, Meyerhoff J. Mechanisms of abnormal platelet aggregation in the systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(8):966-73.
8. Rosove MH, Naeim F, Harwig S, Zigelboim J. Severe platelet dysfunction in hairy cell leukemia with improvement after splenectomy. *Blood* 1980;55(6):903-6.
9. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. An algorithmic approach. *Arch Path Lab Med* 2002;126(2):133-46.
10. Wallch J. *Interpretation of diagnostic tests*. 7th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:452-54.
11. Brennan MT, Shariff G, Kent ML, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between bleeding time test and postextraction bleeding in a healthy control population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:439-43.
12. Ardekian L, Gasper R, Peled M, Brenner B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000;131:331-5.
13. Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
14. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase) -1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157-60.

15. Cipollone F, Patrignani P, Greco A, et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;96:1109-16.
16. Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fitzgerald GA, Fauster V, Gent M, i sur. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:39-63.
17. Antithrombotic Trialists Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
18. Bick RL. Alteration of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: pathophysiology, prevention, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 1976;3(2):59-82.
19. Torosian M, Michelson EL, Morganroth J, MacVaugh H. Aspirin and coumadin-related bleeding after coronary-artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 1978;89(3):325-8.
20. Michelson EL, Morganroth J, Torosian M, MacVaugh H. Relation of preoperative use of aspirin to increased mediastinal blood loss after coronary-artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76(5):694-7.
21. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary-artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988;45(1):71-4.
22. Ferraris VA, Swanson E. Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156(4):439-42.
23. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, Richter RC, Stelzer P, Subramanian V, i sur. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Eng J Med* 1983;308(14):800-5.
24. Rajah SM, Salter MC, Donaldson DR, Subba Rao R, Boyle RM, Patridge JB, Watson DA. Acetylsalicylic acid and dipyridamole improve the early patency of aorta-coronary bypass grafts: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90(3):373-7.
25. Karwande SV, Weksler BB, Gay WA Jr, Subramanian V. Effect of preoperative antiplatelet drugs on vascular prostacyclin synthesis. *Ann Thorac Surg* 1987;43(3):318-22.
26. Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg* 1999;52(3):214-6.
27. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94.
28. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, i sur. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.
29. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, i sur. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1(8649):1215-20.
30. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
31. Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke* 1994;25(6):1149-56.
32. Haynes RB, Sandler RS, Larson EB, Pater JL, Yatsu FM. A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1376-80.
33. Collet JP, Himbert F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000;76:257-8.
34. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouy M. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. *Chest* 2003;124:148.
35. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouy M. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456-9.
36. Bachman DS. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? *Ann Neurol* 2002;51:137-8.
37. Michel P. L'arrêt de l'aspirine augmente le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral. 30th International Stroke Conference. *Stroke* 2005;36:416.
38. Gaspar L. Ambulatory oral procedures in patients on low-dose aspirin. *Harefuah* 1999;36:108-10.
39. Hepso HU. Double-blind crossover study of the effect of acetylsalicylic acid on bleeding and post-operative course after bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1976;10:217-25.
40. Lemkin SR. Aspirin-induced oral bleeding: correction with platelet transfusion: a reminder. *Oral Surg* 1974;37:498-501.
41. Little JW, Miller CS, Henry RG, Mcintosh BA. Antithrombotic agents: implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:544-51.
42. Royzman D, Recio L, Badovinac RL, Fiorellini J, Goodson M, Howel H, Karimbux N. The effect of aspirin intake on bleeding on probing in patients with gingivitis. *J Periodontol* 2004;75:679-84.
43. Skjelbred P. Acetylsalicylic acid versus paracetamol: effects on post-operative course. *Europ J Clin Pharmacol* 1977;12:257-64.
44. Skjelbred P. The effect of acetyl acid on swelling, pain and other events after surgery. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:379-84.
45. Steidler A. Aspirin and postsurgical hemorrhage. *Aust Orthod J* 1985;9:245.
46. Thomason JM. Aspirin-induced post-gingivectomy haemorrhage: a timely reminder. *J Clin Periodontol* 1997;24:136-8.
47. Van der Meer. Aspirin, a risk factor for bleeding a dental procedures. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1995;102:293-5.
48. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:57-64.
49. Valerin MA, Brennan MT, Noll JL, Napeñas JJ, Kent ML, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions in a healthy population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(3):326.



50. Giglio J. Complications of dentoalveolar surgery. In: Know P, Laskin D, editors. Clinician's manual of oral and maxillofacial surgery 3rd ed. Chicago: Quintessence Publishing 1997:271-2.
51. Matocha DL. Postsurgical complications. Emerg Med Clin North Am 2000;18:549-64.
52. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. J Oral Maxillofac Surg 2005;63(9):1262-5.
53. Golstein BH. Acute dissecting hematoma: a complication of oral and maxillofacial surgery. J Oral Surg 1981;39:40-3.
54. Hunt PR. Safety aspects of mandibular lingual surgery. J Periodontol 1976;47:224-9.
55. Jensen PS. Haemorrhage after oral surgery. An analysis of 103 cases. Oral Surg 1974;37:2-16.
56. Chiapasco M. Side effects and complications associated with third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;76:412-20.
57. Allen FJ. Post-extraction haemorrhage. A study of 50 consecutive cases. Br Dent J 1967;122:139-43.
58. Darriba MA, Mendonca-Caridad JJ. Profuse bleeding and life-threatening airway obstruction after placement of mandibular dental implants. J Oral Maxillofac Surg 1997;55:1328-30.
59. Givol N, Chaushu G, Halamish-Shani T, Taicher S. emergency tracheostomy following life-threatening haemorrhage in the floor of the mouth during immediate implant placement in the mandibular canine region. J Periodontol 2000;71:1893-5.
60. Niamtu J. Near-fatal airway obstruction after routine implant placement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:597-600.