

## Pristup pacijentima s hemofilijom

Monika Burja, Lovro Vuger<sup>1</sup>  
Prof. dr. sc. Ivan Alajbeg<sup>2</sup>

[1] studentica 4. godine, student 6. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
[2] Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Uvod

Hemofilija je X-vezana kongenitalna bolest poremećaja krvarenja i nemogućnost stvaranja ugruška uzrokovana nedostatkom faktora VIII (hemofilija A) i faktora IX (hemofilija B). Učestalost hemofilije procjenjuje se na svako 10 000. rođeno dijete. Svjetska federacija hemofilije (WHF) procjenjuje da je trenutno na svijetu oko 400 000 oboljelih od ove bolesti, a 80 – 85% pati od hemofilije vrste A. Uglavnom obolijevaju muškarci koji bolest nasljeđuju od majke, a zahvaćeni su geni F8 ili F9 koji kodiraju upute za stvaranje proteina koji sudjeluju u zgrušavanju krvi. Na hemofiliju se može posumnjati ako osoba u ranoj dobi učestalo ima modrice po tijelu, spontana krvarenja u zglobove, mišiće i meka tkiva, dugotrajne epistakse, pretjerano krvari nakon ozljede ili operacije i vrlo teško zaustavlja krvarenja. Hemofilija je doživotno stanje za koje nema lijeka osim transplantacije jetre, no sam proces transplantacije i posttransplantacijski period mogu izazvati puno teže i opasnije tegobe od same bolesti. (1)

### Hemostaza i zgrušavanje krvi

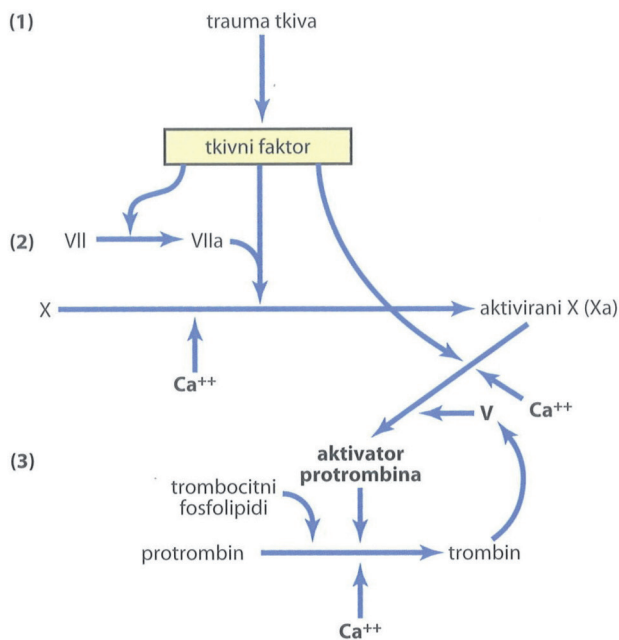
Da bismo u potpunosti razumjeli problem hemofilije, važno je poznavati obrambene mehanizme kojima se tijelo služi kada dođe do krvarenja. Glavni je takav mehanizam hemostaza, odnosno, višefazni proces zaustavljanja krvarenja. Radi lakšeg razumijevanja, dijeli se u 4 razine, odnosno faze. **Prva faza** odnosno **vazokonstrikcija** ili stezanje krvne žile događa se odmah nakon presijecanja ili pucanja žile. Kontrakcija oštećene žile nastaje zbog lokalnog miogenog spazma, lokalnih autakoida koji se otpuštaju (eg. prostaglandini, citokini i histamini)

i živčanih refleksa. Živčani refleksi izazvani su bolnim ili nekim drugim impulsima koji dolaze iz ozlijeđene krvne žile. Kontrakcija žile je to jača što je ona više oštećena i može trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati, sve dok se ozlijeđeno mjesto ne začepi trombocitnim čepom. **U drugoj fazi** dolazi do stvaranja trombocitnog čepa. Trombociti su male krvne pločice promjera od 1 do 4 mikrometara i njihov normalni broj u krvi iznosi od 150 – 300 x 10<sup>9</sup>. Kada dođe do prekida kontinuiteta krvne žile, trombociti na tom mjestu dođu u dodir s kolagenim vlaknima i počnu bubriti te se šire svojim nepravilnim izdancima. Njihove kontraktilne bjelančevine počnu se snažno kontrahirati i ispuštati zrnca koja sadrže brojne aktivne tvari poput tromboksana A2 i adenozin difosfata (ADP) koji aktiviraju susjedne trombocite privlačeći ih na mjesto ozljede i stvarajući trombocitni čep. Ovaj mehanizam od iznimne je važnosti u zatvaranju sitnih ozljeda u malim krvnim žilama što se događa i do nekoliko stotina puta dnevno. **Treća faza** hemostaze je **stvaranje krvnog ugruška**. Ovaj složeni kaskadni proces odvija se u tri zasebna puta; unutarnji i vanjski koji se spajaju u zajedničkom putu i nastanku aktivatora protrombina. Bjelančevine koje su nužne za pravilno odvijanje oba puta sintetiziraju se u jetri (fibrinogen, protrombin, čimbenici V, VII, IX, X, XI, XII, XIII)). Vanjski put (slika 1) započinje traumom tkiva i oslobađanjem tkivnog faktora tromboplastina, a kaskadni proces i nastanak krajnjeg produkta protrombina prikazan je na slici 1. Unutarnji put je drugi mehanizam kojim započinje stvaranje aktivatora protrombina, a počne djelovati ozljedom same krvi ili izlaganjem krvi kolagenu prilikom trauma stijenke

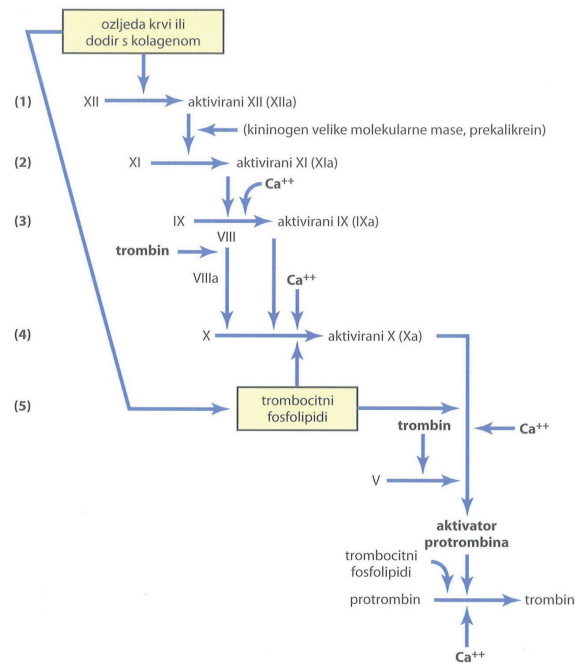
krvne žile, a nastavlja se kaskadom reakcija prikazanoj na slici 2. Istovjetan korak kao i u vanjskom putu je spajanje aktiviranog faktora Xa s faktorom V I fosfolipidima te nastajanje aktivatora protrombina, što vodi progresiji nastanka krvnog ugruška. Sam krvni ugrušak sastavljen je od mrežica fibrinskih niti koje su radialno raspoređene i na tako hvataju i zarobljavaju krvne stanice, trombocite i plazmu. Fibrinske niti adheriraju na površinu krvne žile i urastaju u nju, tako stvarajući ugrušak začepi otvor krvne žile. Četvrta faza hemostaze jest **fibrinoliza** i predstavlja osnovni oblik uklanjanja fibrina nakon prestanka krvarenja. Ovo je pojednostavljena (no i dalje komplicirana) kaskada događaja ključna za razumijevanje hemofilije. (2)

### Što se događa u osoba oboljelih od hemofilije?

Ako se ponovno vratimo na kaskadu reakcija i sliku 2., uočavamo važnost uloge faktora VIII. Taj faktor, zajedno s faktorom IX te trombocitima i fosfolipidima aktivira faktor X za koji je već ranije rečeno da sudjeluje u nastanku aktivatora protrombina. Stoga je posve jasno da u nedostatku faktora VIII ili IX ne dolazi do aktivacije faktora X, ne stvara se aktivator protrombina i posljedično trombina, te ne dolazi do nastanka fibrina i fibrinske mreže. Nedostatak ovih faktora može biti kvantitativno ili kvalitativno izražen, no u oba slučaja, grušanje krvi je posvemašnje otežano. Još jedan oblik otežanog zgrušavanja je i von Willebrandova bolest, vrlo slična hemofiliji A. Ova je bolest uzrokovana nedostatkom istoimenog faktora, a koji se veže za faktor VIII i odgovoran je za adheziju trombocita na ozlijeđenoj strani (2). Simptomi i



Slika 1. Prikaz vanjskog puta zgrušavanja krvi



Slika 2. Prikaz unutarnjeg puta zgrušavanja krvi

znakovi osoba oboljelih od hemofilije A i B klinički su gotovo identični, s obzirom da oba faktora sudjeluju u aktivaciji faktora X. Ekhimoze, odnosno modrice, hematomi, prolongirano krvarenje nakon spontane ozljede, operacije ili ekstrakcije zuba, gastrointestinalna krvarenja, hematurija, hemartroza i obilne epistakse lepeza su simptoma i vidljivih kliničkih pokazatelja da se radi o poremećaju krvarenja. Jedan od najopasnijih događaja je i moguće krvarenje u mozak što može dovesti do moždanog udara ili povećanog intrakranijalnog tlaka. (1)

### Dijagnostika

Dijagnostički testovi koji se vrše u svrhu potvrde hemofilije su brojanje trombocita, protrombinsko vrijeme (PV) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) Protrombinsko vrijeme ispituje vanjski i zajednički put, odnosno faktore VII, X, V, II (protrombin), I (fibrinogen) dok test aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena ispituje unutarnji i zajednički put, odnosno faktore VII, IX, XI, VIII, X, V, II i I. S obzirom da su faktori VIII i IX dio unutarnjeg puta, PV je normalno, dok je aPTV prolongirano. Za konfirmaciju o

vrsti hemofilije rade se posebni testovi za aktivnost faktora i testovi mutacija gena koji kodiraju te faktore (F8 i F9) (3).

### Liječenje i nadoknada faktora

Liječenje se najčešće sastoji u nadomještanju nedostajućih ili nefunkcionalnih faktora u obliku koncentrata. (1) Prevenciju krvarenja nadoknadom faktora zgrušavanja većina pacijenata redovno uzima kako bi održavala koncentraciju faktora višom od 1 IU po  $dL^{-1}$ . To je prvenstveno potrebno za sprječavanje spontanog krvarenja unutar zglobova i mišića radi očuvanja normalne funkcije lokomotornog sustava, a potom i prevencija opasnijih krvarenja pri ozljedama ili kirurškim zahvatima, ili primjerice vađenju zuba (1).

Pri potrebi za invazivnim stomatološkim zahvatom, svaki pacijent s hemofilijom trebao bi se obratiti svom hematologu radi kontrole razine faktora. Pacijenti najčešće moraju primiti dodatnu dozu faktora, koje mogu dobiti u svojoj ljekarni i sami ih primjenjuju. Budući da je poluvrijeme raspada faktora VIII 8-12 sati, a faktora IX 18-24 sata, poželjno ih je uzeti isti dan prije zahvata (3).

Kod aktivnog krvarenja ili profilaktične

primjene u osoba s blažim oblikom hemofilije A ili von Willebrandove bolesti može se primjeniti dezmpresin. Ovim sintetiziranim analogom vazopresina može se privremeno postići dvostruko do peterostruko povećanje razine faktora VIII i vWF antigena. Nedostatak je što na njega ne reagiraju svi pavijenti jednako, te kod osoba s izraženom hemofilijom samostalno primijenjen nije dovoljan za postizanje zadovoljavajuće razine faktora (3).

### Hemofilija u stomatološkoj praksi

Većina stomatologa ne osjeća se sigurno pružiti stomatološku skrb pacijentu s hemofilijom, što ne čudi, budući da su moguće komplikacije krvarenja zbog same bolesti, a i bolest je sama po sebi rijetka te se stomatolozi rijetko susreću s njom.

Proveli smo anketu u skupini hemočilčara u kojoj smo ispitali njihova dosadašnja iskustva sa stomatolozima. Od 62 sudionika, 50 ih je oboljelo od hemofilije A, 11 od hemofilije B te jedan od Von Willebrandove bolesti. 34 ih je odgovorilo da su do sada trebali provesti neki invazivni stomatološki zahvat (uglavnom ekstrakcije), dok 28 nije (dio sudionika bila su djeca). 18 ih

je odgovorilo da su bili u situaciji u kojoj ih njihov primarni stomatolog nije htio liječiti nego ih je slao specijalistu ili u neki bolnički centar kako bi se proveo invazivni zahvat, dok u 2 slučaja stomatolog nije htio raditi ni neinvazivne zahvate. Zaključno se može reći da stomatolozi šalju pacijente u bolničke centre češće nego za to ima potrebe. Evidentno je da postoji nesigurnost naših kolega kad se susretu s hemofilicarem, a u nekim slučajevima i potpuna nevoljnost provođenje redovite stomatološke skrbi. To nije dopustivo ponašanje i nije u skladu s profesionalnim i etičkim kodeksom naše struke.

#### Kako postupati s oboljelima u ordinaciji

Cilj je sve zahvate učiniti što je moguće manje invazivnim. Pri neinvazivnim stomatološkim zahvatima nije potrebno uzimati dodatne razine faktora, međutim posebnu pažnju treba obratiti na postupke koji često nehotično uzrokuju manja krvarenja, poput postavljanja matrica i kvačica za koferdam (3,4). Ne očekuje se da će ta krvarenja ozbiljnije ugroziti pacijenta, ali stvaraju nepotrebnu nelagodu te značajno otežavaju rad.

#### Restaurativna dentalna medicina, protetika

Uklanjanje dubokih aproksimalnih karijesa, brušenje u razini gingive i subgingivno brušenje, postavljanje MOD matrica i kolčića, postavljanje kvačica za koferdama, uzimanje otisaka i postavljanje retrakcijskih konaca lako može uzrokovati manja krvarenja (3,4). Ona mogu otežati postizanje suhog radnog polja prilikom izrade adhezivnog ispuna. Također, ukoliko se ne zaustave, mogu smanjiti preciznost otiska za protetski rad. Ukoliko se unatoč pažljivom radu dogode, nužno ih je zaustaviti, na primjer elektrokauterom ili laserom (6), kako bi se zahvat mogao kvalitetno izvesti. Također, za restaurativne se postupke mogu koristiti materijali koji nisu toliko ovisni o suhom radnom polju.

#### Endodoncija

Krvarenja koja nastaju prilikom

instrumentacije korijenskog kanala najčešće su posljedica penetracije u periapikalno područje. Ona mogu ometati punjenje korijenskog kanala, stoga je preporuka pažljivo uz uporabu endometra zadržati instrumentaciju unutar korijenskog kanala. Krvarenja iz apeksa mogu se zaustaviti intrapulpnom primjenom epinefrina (3).

#### Parodontologija

Skidanje kamenca i supragingivno čišćenje vrlo je važno provoditi redovito. Krvarenje koje nastaje prilikom skidanja kamenaca znatno je manje ako je gingiva zdrava nego ako je prisutan gingivitis, stoga se redovita čišćenja ne smiju izbjegavati. Ako pacijent razvije parodontitis, terapija je kompliciranija nego kod pacijenata koji ne boluju od poremećaja zgrušavanja te se iz tog razloga treba staviti poseban naglasak na prevenciju.

Istraživanja pokazuju da kod umjerenih parodontitisa (CPI 2-3) nije potrebno nadomještati faktore prilikom inicijalne terapije jer se podjednak učinak postigne samo primjenom traneksamične kiseline (7).

Međutim, za očekivati je da će kod pacijenata koji imaju uznapredovalu parodontnu bolest biti prisutna i jača upala, stoga će i terapija uzrokovati jača krvarenja kod kojih će možda biti potrebno uključiti nadomještanje faktora. Struganje i poliranje korijena treba započeti nakon što se prethodno odradi temeljita supragingivna terapija kako bi se barem djelomično smirila upala. Poželjno je provesti u više manjih zahvata (po kvadrantima ili sekstantima) (3,4) uz lokalne mjere hemostaze (3,6), već navedenu traneksamičnu kiselinu. Nju pacijent koristi za vrijeme zahvata te ju također dobije za ispiranje kod kuće.

Parodontna kirurgija smatra se visoko rizičnom te zahtjeva primjenu visokih doza faktora zgrušavanja (2,3).

#### Kirurgija

Prije oralnokirurških zahvata pacijent se obavezno mora savjetovati s hematologom

o nadoknadi faktora. Zahvati se najčešće mogu izvesti u bilo kojoj stomatološkoj ordinaciji te se samo kod teških slučajeva u dogovoru s hematologom odluči da se zahvat mora obaviti bolnički uz hospitalizaciju pacijenta radi kontrole produljenih i naknadnih krvarenja.

Kod odluke da se ekstrahira veći broj zubi, zahvate se treba podijeliti na više posjeta, a u prvom posjetu ograničiti se na 1 ili 2 zuba da se procjeni mogućnost zaustavljanja krvarenja (4). Sam zahvat treba učiniti uz što manje traumatizacije mekih tkiva te uz zaglađivanje oštih dijelova kosti. Obavezno je koristiti više mjera lokalne hemostaze. Pacijent se nakon zahvata mora zadržati u ordinaciji minimalno pola sata radi kontrole krvarenja. Ako dođe to naknadnih krvarenja, koja se očekuju u oko 8% pacijenata s hemofilijom (3), pacijent bi trebao uzeti dodatnu količinu faktora u dogovoru s hematološkom jedinicom koju bi trebalo kontaktirati. Također treba ponovno pokušati zaustaviti krvarenje lokalnim mjerama ili se pacijenta odmah pošalje u neki bolnički centar na zbrinjavanje (4).

#### Lokalne mjere hemostaze

Lokalne mjere hemostaze vrlo su djelotvoran način sprječavanja opsežnih krvarenja, koje značajno olakšavaju zbrinjavanje pacijenta sa sklonostima krvarenju. Sastoje se od

- Lokalnog anestetika s vazokonstriktorom
- Minimalno traumatskom kirurškom tehnikom uz posebnu poštedu mekih tkiva
- Lokalna kompresija gazom
- Apsorbirajuća sredstva (Gelatamp spužvice)
- Traneksamična kiselina kojom se natopi tupfer u koji pacijent zagriže, također se može uzimati per os
- Oksigenirana celuloza
- Fibrinsko ljepilo
- Udlaga koja služi za dugotrajniju kompresiju

**Kontrola boli**


Infiltracijska lokalna anestezija (osim s lingvalne strane) te intraligamentarna anestezija mogu se sigurno provoditi bez prethodne nadoknade faktora. Kod provodnih anestezija te kod infiltracijske anestezije lingvalnog područja, zbog veće mogućnosti ozlijede krvne žile, pacijent bi trebao biti pokriven faktorima zgrušavanja (1,4). Umjesto provodne anestezije na n. alveolaris inferior može se razmotriti intraligamentarna anestezija (4). Nema restrikcija što se tiče izbora lokalnog anestetika te ih je preporučljivo koristiti uz vazokonstriktor (4).

Najsigurniji analgetik za pacijente

s hemofilijom je paracetamol (1). Acetilsalicilna kiselina ne bi se smjela koristiti budući da produljuje vrijeme krvarenja acetilacijom ciklooksigenaze u trombocitima i inhibicijom sinteze tromboksana. Te su promjene ireverzibilne i traju oko 7 dana, koliki je vijek samih trombocita (8). Nesteroidni protuupalni lijekovi također se izbjegavaju (3,4) zbog reverzibilnog inhibiranja tromboksana, čime je rizik krvarenja manji nego kod acetilsalicilne kiseline, ali ipak veći nego kod paracetamola.

**Prevenција**

Prevenција dentalnih problema revnim provođenjem oralne higijene uvijek treba

biti imperativ (1,3,4). To se odnosi kako na hemofiličare, tako i na njihove primarne stomatologe, koji bi trebali posvetiti dovoljno vremena svakom pacijentu kako bi ih detaljno upoznao s provođenjem istih, budući da bi prevencija invazivnih stomatoloških zahvata i njihovih komplikacija trebala biti obostrani motiv. Iako se ova tvrdnja navodi na samome kraju, neka svim čitateljima ostane kao prva misao u vezi ove teme. A druga misao neka bude ona da smo svi dužni poznavati zdravstvene specifičnosti naših pacijenata i dužni smo liječiti njihove stomatološke probleme ako prvu misao ne uspijemo ostvariti. 

**LITERATURA**

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia, Haemophilia. 2013.
2. Hall, John E. Guyton, Arthur C. (2011) Medicinska fiziologija. Medicinska naklada, 2017.

3. Burket, L. W., Greenberg, M. S., Glick, M., & Ship, J. A. Burketova oralna medicina; dijagnoza i liječenje, Deseto izdanje, Medicinska naklada, 2006.
4. Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders, Brewer A, Correa ME
5. Burketova oralna medicina, Greenberg, Glick, 10. izdanje, medicinska naklada
6. Vassilopoulos P, Palcanis K, Bleeding disorders and periodontology, Periodontology 2000

7. Lee APH, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash, Br Dent J, 2005
8. Linčir I, Farmakologija za stomatologe, Treće izdanje, Medicinska naklada, 2011.