

# PRISTUP STOMATOLOŠKOM PACIJENTU S POREMEĆAJEM KRVARENJA

Darin Žagar

## Uvod

Stomatološki pacijenti nisu populacija ograničena samo na osobe čiji poremećaj zdravlja potječe iz i manifestira se isključivo u orofacijalnoj regiji. Velik dio pacijenata, uz bolesti u domeni stomatologije, istodobno boluje od više sustavnih, često i po život opasnih bolesti. Stomatolog je dužan, u okviru svojih mogućnosti i znanja, pružiti pomoć svim svojim pacijentima, posebice u slučajevima kada su indicirani hitni terapijski postupci i zahvati. Sve navedeno upućuje na potrebu poznavanja širokog spektra bolesti i stanja koja su relativna kontraindikacija stomatološkim zahvatima.

Zbog anatomskih posebnosti vaskularne opskrbe orofacijalne regije, svakom stomatologu od posebnog je interesa skupina bolesti krvi i krvožilnog sustava.

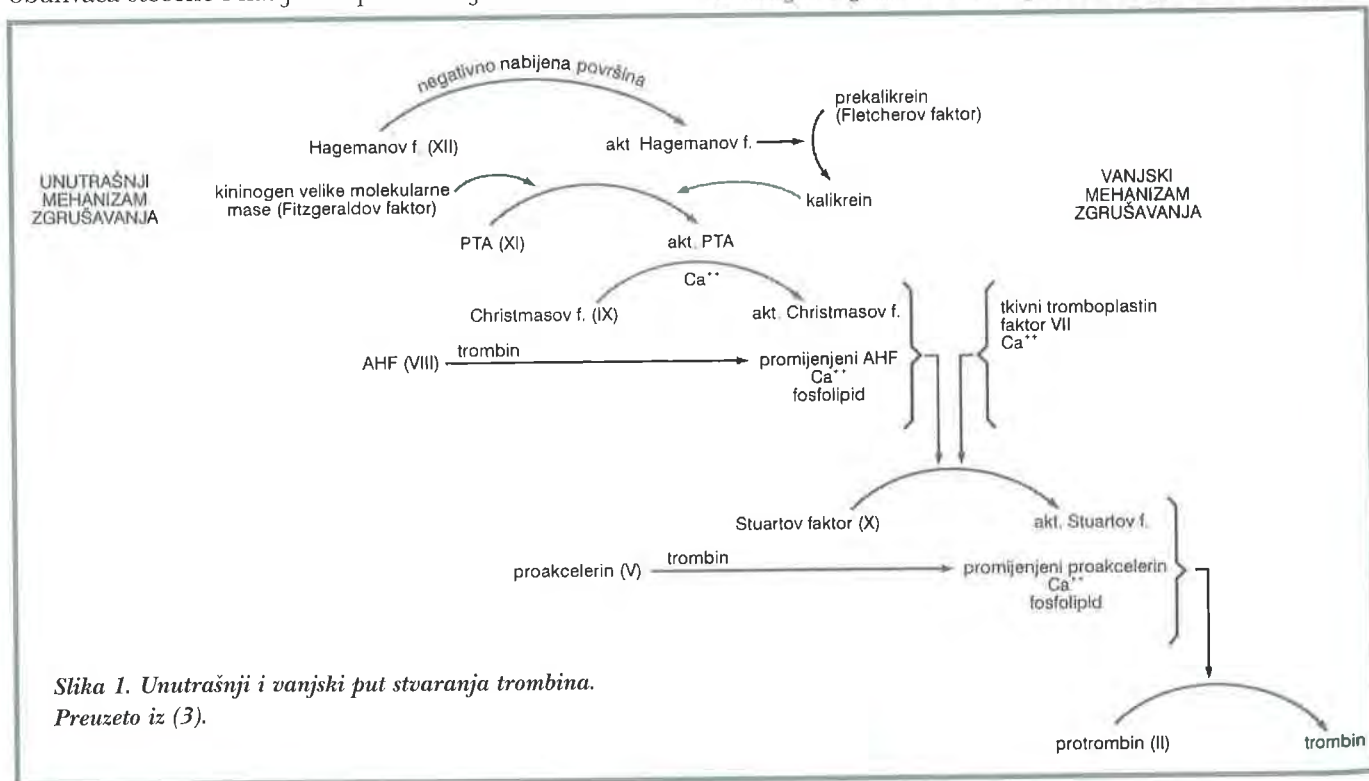
Poznata su stanja i čitav niz različitih bolesti koje su rizične za provođenje stomatoloških zahvata. One sežu od poremećaja eritrocita (npr. talasemije), preko anemija, zatim mijeloproliferacijskih bolesti (leukemija) do bolesti krvarenja.(1)

Predmet ovog prikaza bit će skupina bolesti koja obuhvaća stečene i nasljedne poremećaje hemostaze.

## Sažeti prikaz sustava koagulacije

Radi boljeg razumijevanja stanja koja će kasnije biti opisana, bitno je poznavati osnovna načela i fiziologiju sustava zgrušavanja.

Hemostaza je složeni sustav s dvije osnovne funkcije, i to održavanje krvi unutar cirkulacije u tekućem stanju i zaustavljanje krvarenja na mjestu ozljede.(2) Ispravna funkcija ovoga sustava od životne je važnosti. U zdravom organizmu, nakon ozljede krvne žile, gotovo trenutno dolazi do aktivacije sustava sa svrhom zaustavljanja daljnjeg izlaska krvi izvan nje. Njegovo djelovanje je višestruko. Najprije se kratkotrajno kontrahira sama oštećena krvna žila, kao rezultat podražaja autonomnih živčanih vlakana u njezinoj stijenci. Ubrzo nakon toga trombociti prijanjaju uz oštećenu površinu krvne žile, slažu se jedni na druge i na taj način nastoje formirati čep koji uspješno zaustavlja krvarenje, ali samo iz manjih oštećenja. Krvarenje iz većih oštećenja nastoji se prekinuti stvaranjem mreže netopljivih proteinskih vlakana, koja zarobljava krvne stanice i serum. Takvu nakupinu nazivamo ugruškom. Prestanku krvarenja također pridonosi kompresija krvne žile kao posljedica lokalnog povećanja tlaka, uslijed istjecanja krvi u tkivo koje ju okružuje. Taj mehanizam djelotvoran je samo na mjesti-



Slika 1. Unutrašnji i vanjski put stvaranja trombina. Preuzeto iz (3).



ma gdje je koža čvrsto vezana na podlogu.(3)

Proces stvaranja ugruška ima presudnu ulogu u prekidu krvarenja. To je zapravo kaskada reakcija kataliziranih endopeptidazama (zajedničkog naziva serpini ili faktori zgrušavanja). Radi se o plazmatskim proteinima koji se svi, osim kompleksa FVIII/von Willebrandov faktor, sintetiziraju u jetri. Pri tome sinteza faktora IX, VII, X i II teče samo uz raspoloživost dovoljnih količina vitamina K. Cilj tog niza reakcija uzajamne aktivacije enzima jest stvaranje aktivnog oblika proteolitičkog enzima trombina pomoću aktiviranog faktora X. Trombin će katalizirati pretvorbu bjelančevine fibrinogena u fibrin, a polimerizacijom fibrinskih monomera u vlaknaste molekule nastaje fibrinska mreža kao osnova ugruška. Važno je razjasniti sam početak ove enzimske kaskade. Taj je niz reakcija moguće inducirati na dva načina. Jedan započinje oslobađanjem tkivnog faktora (poznatog još kao i tkivni tromboplastin). Taj način aktivacije naziva se "vanjski put". Drugi tzv. "unutarnji put" započinje aktivacijom Hagemanovog faktora pri kontaktu krvi s negativno nabijenim površinama npr. kolagenu ili proteinima bazalne membrane.(3) Taj faktor XII zatim preko kalikreina i uz kininogen velike molekulske mase aktivira sljedeći enzim u nizu. Oba spomenuta puta prema kraju konvergiraju, čak se prepliću i ostvaruju jedinstveni cilj: aktiviranje trombina.

### Laboratorijski testovi hemostaze

Osnovne laboratorijske pretrage krvi omogućuju stjecanje uvida u stanje sustava koagulacije. Poznavanje i razumijevanje pojedinih parametara važno je, ne samo za dijagnostiku, već i za praćenje učinka terapije na tijek bolesti i za određivanje stvarnog statusa i sposobnosti pacijenta da podnese indicirani stomatološki zahvat.

#### Vrijeme krvarenja

Ovaj test mjeri prvu fazu hemostaze, tj. interakciju trombocita sa stijenkom krvne žile i stvaranje hemostatskog čepa. Duljina krvarenja ovisi o broju i kakvoći trombocita te sposobnosti kontrakcije krvne žile.(4)

Vrijeme je produljeno kod trombocitopenija, nasljednih trombocitopatija, stečenih poremećaja funkcije trombocita (posebno nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline), pri poremećajima stijenke i endotela krvnih žila. Jedan je od parametara za dijagnostiku von Willebrandove bolesti.(2)

#### Broj trombocita

Normalno je od 158 do 424x10<sup>9</sup>/L.(5)

#### Trombinsko vrijeme

Ovim testom određuje se vrijeme potrebno da se u plazmi stvori ugrušak nakon dodataka trombina. Normalna vrijednost je oko 15 sekundi.(4) Produženo je pri hipofibrinogenemiji i kod niskih koncentracija heparina u krvi.(2)

#### Protrombinsko vrijeme (2)

Protrombinskim vremenom (PV) određuje se aktivnost faktora I, II, V, VII i X. Izražava se na tri

FAKTORI ZGRUŠAVANJA		AKTIVIRAN ILI PROMIENJEN OBLIK
Faktor I	Fibrinogen	Fibrin
Faktor II	Protrombin	Trombin
Faktor V	Proakcelerin	Promijenjeni proakcelerin
Faktor VII	Prokonvertin	Faktor VIIa
Faktor VIII	AntiHemofilni Faktor	Promijenjeni AHF
vWf	von Willebrandov faktor	-
Faktor IX	Christmasov faktor	Faktor IXa
Faktor X	Stuartov-Powerov faktor	Faktor Xa
Faktor XI	Plazmatski tromboplastina prethodnik	Faktor XIa
Faktor XII	Hagemanov faktor	Faktor XIIa
Faktor XIII	Fibrin stasbilizirajući faktor	Faktor XIIIa (fibrinoligaza)
Prekalikrein	prekalikrein	Plazmatski kalikrein
HMWK	Kinin velike molekulske težine	

Tablica 1. Faktori zgrušavanja krvi. Prilagođeno prema

načina: u sekundama zajedno s PV zdrave osobe (prosječno iznosi 10-14 sekundi), kao postotak aktivnosti u odnosu na kontrolu ili kao omjer vrijednosti ispitanika i kontrolne vrijednosti. Produžena vremena javljaju se kod defekata jedog od navedenih faktora, bolesti jetre, deficita vitamina K, akutne diseminirane intravaskularne koagulacije, disfibrinogenemije i pri terapiji oralnim antikoagulantima.

#### Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (2)

APTV mjeri vrijeme grušanja plazme nakon aktivacije kontaktnim faktorima, ali bez dodatka tkivnog faktora Time se kontrolira aktivnost unutarnjeg puta zgrušavanja. Normala ovog parametra iznosi 16-25 sekundi.(4) Najčešći uzroci produženog APTV su terapija heparinom, bolesti jetre, deficit vitamina K, peroralni antikoagulansi i disfibrinogenemije.

### POREMEĆAJI HEMOSTAZE

Bolesti uzrokovane poremećajem hemostaze grubo se mogu podijeliti u tri velike skupine: bolesti stijenke krvnih žila, poremećaji funkcije trombocita i poremećaje hemostaze. Iako svaka bolest iz navedenih skupina predstavlja rizik od razvoja komplikacija prilikom izvođenja zahvata, zbog opsežnosti područja opisat ću samo ona stanja koja se javljaju s dovoljnom učestalosti da je moguće očekivati susret općeg stomatologa s njima i potrebu za konzultacijom liječnika.(6) To su: prirođeni poremećaji faktora koagulacije, disfunkcija trombocita uslijed kroničnog bubrežnog zatajenja i antikoagulantna terapija.(6)

#### 1. Prirođeni poremećaji faktora koagulacije

##### Hemofilija A (2)

Hemofilija A je nasljedna bolest koja se javlja kao posljedica defekta gena za faktor VIII.

Gen je smješten na telomeričkom kraju X kromosoma te se bolest prenosi X-vezano recesivno. Učestalost je 1 slučaj na 1000 živorođene muške djece. Trecina od tog broja ipak je posljedica novih sporadičnih mutacija, a ne nasljeđivanja.

Ovisno o izraženosti kliničke slike, bolest se manifestira u teškom, srednje teškom i blagom obliku. Karakteristično je javljanje hematoma i hemartroza (posebno u zglobov koljena, gležnja, lakta, ramenog obruča i ručnom zglobov). Hematomi nastaju spontano ili kao posljedica traume. Velika je opasnost od postoperativnih krvarenja u nepripremljenih pacijenata, čak i nakon malih kirurških zahvata (npr. lokalna anestezija i sto-



matološki zahvati s rizikom hematoma farinksa i sublingvalne regije).

Za dijagnostiku su važni nalazi normalnog aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i protrombinskog vremena.

Terapija se provodi supstitucijom faktora VIII (rekombinantni ili plazmatski virusno inaktiviran) te 1-dezamino-8-D- arginin vazopresinom (DDAVP) samo u vrlo blagih oblika uz prethodno testiranje u bolesnika.

#### Hemofilija B (Christmasova bolest)

To je bolest jednake kliničke slike kao i hemofilija A, ali znatno manje učestalosti (1 na 25000 muške djece). Bolest se također nasljeđuje spolno vezano recesivno, no defekti X kromosoma očituju se u deficijenciji faktora IX. Laboratorijski su nalazi normalno protrombinsko vrijeme i vrijeme krvarenja, dok je APTV produženo. Dijagnoza se postavlja na temelju određivanja aktivnosti razine faktora IX. Terapija se provodi supstitucijom faktora IX.

#### Von Willebrandova bolest

Radi se o heterogenoj skupini poremećaja krvarenja, posljedici kvalitativnih ili kvantitativnih poremećaja von Willebrandova faktora (veći dio kompleksa vWF/VIII). Nasljeđuje se autosomno (dominantno ili recesivno, ovisno o tipu bolesti), a defekt se nalazi na 12. kromosomu.

Za kliničku sliku tipična su mukokutana krvarenja, hematomi, menoreje i gingivoragije. Hemartros i gastrointestinalna krvarenja su rijetka.

Laboratorijski se nalazi produljeno vrijeme krvarenja, a određuje se i APTV, broj trombocita, koagulacijska aktivnost faktora VIII, antigen vWF, od kojih je barem jedan nalaz patološki.

Terapijski se primjenjuju DDAVP i koncentrat F VIII/vWF.

#### Postupak s pacijentima

Sva opisana stanja zahtijevaju adekvatnu pripremu pacijenta za stomatološki zahvat.

Ona se prije svega sastoji u kvalitetno uzetoj općoj anamnezi i procjeni rizika. (vidi tablicu 2) Svaka sumnja

na hematološki poremećaj koja iz toga proizlazi treba se razjasniti laboratorijskim pretragama krvi koje obuhvaćaju broj trombocita, APTV, PV, vrijeme krvarenja i ostale potrebne testove hemostaze.(6)

Kod pacijenata s umjerenom hemofilijom konzervativni zahvati mogu se izvesti bez premedikacije u vidu nadoknade faktora koji nedostaje odn. antifibrinolitike terapije, ali uz mjere opreza. Treba izbjegavati uporabu provodne anestezije; pleksus anestezija je dozvoljena (preporučuje se uštrcavanje anestetika što bliže samome zubu u svrhu postizanja tzv. pulpne anestezije)(6). Dno usne šupljine potrebno je zaštititi gazom na mjestu postavljanja sisaljke ili držača filma za bite wing rendgenske snimke.(7) Ekstrakcije i drugi oralnokirurški zahvati zahtijevaju adekvatnu premedikaciju. Pacijenti s blagim oblikom hemofilije A i von Willebrandove bolesti dobro reagiraju na pre- i perioperativnu primjenu DDAVP i tako se kod njih može izbjeći primjena krvnih preparata. Ipak, pacijenti koji boluju od tipa IIb von Willebrandove bolesti, ne bi smjeli uzimati DDAVP zbog mogućnosti izazivanja intravaskularne agregacije trombocita i trombocitopenije.(6) Antifibrinolitici tranekse-mična kiselina i ?-amino kapronska kiselina uspješno se rabe pri stomatološkim zahvatima, iako su mišljenja o njihovoj uporabi kao monoterapije u pripremi ovakvih slučajeva oprečna. 2,6 Srednje teški i teški slučajevi deficijencije faktora zgrušavanja zahtijevaju produženu nadoknadu specifičnih faktora krvnim preparatima (kod većih operacija čak i do 14 dana postoperativno). (Tablica 3.)

#### 2. Disfunkcija trombocita kao posljedica kronične renalne insuficijencije

Kao posljedice kroničnog zatajenja bubrega, među ostalima, javlja se i oštećenje hematopoetskog sustava. Ponajprije uslijed smanjene sinteze eritropoetina i smanjene resorpcije i gubitka željeza putem gastrointestinalnog trakta, razvija se normokromna i normocitna anemija. U kasnoj fazi bolesti česta je hemoragična dijateza. Trombinska i protrombinska vremena su normalna. Vrijeme krvarenja može biti produženo, a broj trombocita je snižen. Navedeni poremećaji uzrokovani su uremičkim toksinima i ispravljaju se nakon provođenja hemodijalize.(8)

#### Postupak s pacijentima

Pacijenti na trajnoj hemodijalizi mogu se podvrći stomatološkim zahvatima bez posebne pripreme. Zahvati bi se trebali izvoditi dan nakon dijalize uz kontrolu vremena krvarenja. Kod nekih pacijenata u pripremi za oralnokirurški zahvat potrebno je uz dijalizu primjeniti i dodatnu terapiju poput DDAVP, koncentrata F VIII/vWF, transfuzije koncentrata eritrocita. Primjećeni su i pozitivni učinci kratkotrajne terapije estrogenom na hemostazu.(6)

#### 3. Antikoagulantna terapija (6)

Najučestalije pacijente s povećanim rizikom od krvarenja čine upravo pacijenti na

<b>ZAHVATI NISKOG RIZIKA KRVARENJA</b>
Supragingivni ispun (amalgamski ili kompozitni)
Supragingivni profilaktički postupci (npr. pranje zuba)
Infiltracijska anestezija
<b>ZAHVATI SREDNJEG RIZIKA KRVARENJA</b>
Subgingivni profilaktički postupci (scaling, poliranje korijena)
Ispun sa subgingivnom ekstenzijom
Ekstrakcija pojedinih zuba s primarnim šavom rane
Endodoncija
Provodna anestezija
<b>ZAHVATI VISOKOG RIZIKA KRVARENJA</b>
Većina zahvata u oralnoj i parodontnoj kirurgiji
Kiretaža gingive

Tablica 2.-Procjena rizika pojedinih stomatoloških zahvata. Preuzeto iz <sup>6</sup>





BOLEST	PREMEDIKACIJA
<b>Hemofilija A</b>	
Lagana	DDAVP; traneksemična kiselina
Srednje teška ili teška	Koncentrat F VIII i traneksemična kiselina
<b>Hemofilija B</b>	
Lagana	Visoko pročišćeni koncentrat F IX
Srednje teška ili teška	Visoko pročišćeni koncentrat faktora IX
<b>Von Willebrandova bolest</b>	
Lagana	DDAVP, koncentrat F VIII/vWF
Srednje teška ili teška	Koncentrat F VIII/vWF,

Tablica 3. Priprema pacijenta s hemofilijom ili von Willebrandovom bolesti za stomatološki zahvat. Prilagođeno prema <sup>6</sup>.

antikoagulantnoj terapiji. Iako uzimanje tih lijekova samo po sebi nije patološko stanje, njihova modulacija koagulacije, iako jatrogena, predstavlja stanje povišenog rizika.

U prevenciji stanja povezanih s rizikom od tromboembolija najčešće se koriste heparini male molekulske mase i varfarinski oralni antikoagulansi, s ciljem inhibicije sustava ugrušavanja. Učinak na vrijeme krvarenja u hemodinamski stabilnih osoba koje trebaju primjenu antiagregacijske terapije, usprkos postojanja latentnog poremećaja krvarenja, može biti presudan i dovesti do ozbiljnog krvarenja. Smatra se da iz skupine nesteroidnih antiinflamatorika (NSAIL), najizraženije antitrombocino djelovanje imaju acetilsalicilna kiselina (ASK), indometacin i fenilbutazon. Eksperimentalno je utvrđeno da učinci jedne doze ASK traju 7 dana, no rizik od krvarenja značajno se smanjuje nakon trećeg dana od posljednje primjene lijeka.

Tipičan predstavnik peroralnih antikoagulanata je varfarin. Taj derivat hidroksikumarina ima poluvijek eliminacije oko 48 sati. Za postizanje terapijskog učinka, uz uporabu konvencionalnih doza, potrebno je oko 4 dana. Jednako toliko vremena potrebno je za normalizaciju protrombinskog vremena nakon prekida uporabe lijeka. Brže smanjenje terapijskog učinka varfarina postiže se primjenom analoga vitamina K ili svježe smrznute plazme. Peroralni antikoagulansi koriste se u liječenju i prevenciji duboke venske tromboze i plućne embolije. Prema sadašnjim preporukama protrombinsko vrijeme tih pacijenata treba se održavati na razini International Normalised Ratio (INR) 2,0-3,0. Kod osoba s povećanim rizikom od razvoja tromboembolije (npr. bolesnici s mehaničkom umjetnom valvulom), PV se održava na razini INR 2,5-3,5.

Autor iskreno zahvaljuje na pomoći recenzenticama: mr. sc. dr. Silvi Zupančić-Šalek, internisti-hematologu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rebro, Zagreb i prof. dr. sc. Ani Cekić-Arambašin, predstojnici Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

#### Literatura:

- Moore UJ. Problems Related to Certain Systemic Conditions, u Moore UJ urednik. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, 5th Edition reprinted, Blackwell Science, Oxford, 2002.
- Labar B, Zupančić-Šalek S. Hematologija i koagulacija, u Vrhovac B i suradnici: Interna medicina, drugo prerađeno i dopunjeno izdanje, Naprijed d.d., Zagreb 1997.
- Ratnoff OD. Hemostaza i zgrušavanje krvi, u Berne RM, Levy MN. Fiziologija, treće hrvatsko izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 1996.
- Belev B. Hematološki laboratorijski testovi, u Gamulin S, Marušić M i sur. Patofiziologija, četvrto, obnovljeno i izmjenjeno izdanje, Medicinska Naklada, Zagreb, 1998.
- Čvorišćec D, Stavljenić-Rukavina A. Normalne vrijednosti i indikacije za

#### Postupak s pacijentima

Stomatološki zahvati niskog rizika ne zahtijevaju prilagodbu antiagregacijske i antikoagulantne terapije. Kod potrebe za zahvatom srednjeg rizika treba je napraviti individualnu procjenu s obzirom na opseg zahvata i razinu na kojoj se PV odražava. Više vrijednosti PV povoljnije je za provedbu zahvata.

Pacijenti s visokim rizikom razvoja tromboembolije zahtijevaju posebnu pažnju. Najčešće se prekida varfarinska terapija, uz terapiju heparinom. Zatim se prekida i heparinizacija, neposredno prije zahvata. Nakon zahvata ponovo se najprije uvodi heparin, a zatim i peroralni antikoagulansi. Alternativni pristup preporučuje stabilizaciju vrijednosti PV na 1.5-2.0 INR-a. Zahvat se tada izvodi, a pojačano krvarenje tretira se metodama lokalne hemostaze (npr. resorptivnim paketićima oksidirane celuloze (6).

#### Zaključak

Rad stomatologa s pacijentima s hemoraškom dijatezom povezan je s realnim rizikom nastanka komplikacija u vidu teško zaustavljivog krvarenja. Ipak, to nije razlog za izbjegavanje pružanja kvalitetne usluge takvom pacijentu. Pacijent s hemoraškom dijatezom zahtijeva izvanrednu pripremu i stomatologa koji poznaje pristup takvom bolesniku. On se prije svega sastoji u uzimanju detaljne anamneze, procjeni rizika i ispravnoj indikaciji zahvata, adekvatnoj pripremi pacijenta i izvedbi zahvata uz što manju traumu i primjenu lokalnih mjera hemostaze. U pripremi pacijenta od neprocjenjivog je značaja suradnja stomatologa s internistom-hematologom. Pod njegovim se nadzorom provodi premedikacija, a u suradnji s njim i postoperacijsko praćenje pacijenta.

laboratorijske pretrage iz med. biokemije i hematologije, u Vrhovac B i suradnici. Interna medicina, drugo prerađeno i dopunjeno izdanje, Naprijed d.d., Zagreb 1997.

- Caughman WF, McCoy BP, Sisk AL, Lutchter CL. When a patient with a bleeding disorder needs a dental work. How you can work with the dentist to prevent a crisis. Postgraduate Medicine 1990; 88(6):175-82
- Haemophilia, Christmas disease and von Willebrand disease, u Astley Hope HD, Hellier MD. Disease, Drugs and the Dentist, second edition, Wright, London, 1989.
- Galešić K, Sabljarić-Matovinović M. Kronična renalna insuficijencija, u Vrhovac B i suradnici. Interna medicina, drugo prerađeno i dopunjeno izdanje, Naprijed d.d., Zagreb 1997.

