

2.15 Antikoagulantna terapija u dentalnoj medicini

Ana Kotarac Knežević, Dragana Gabrić

Hemostaza je fiziološki proces u organizmu i važan je obrambeni mehanizam protiv krvarenja. Sastoji se od niza neovisnih bioloških sustava koji služe očuvanju vaskularnog integriteta i sprječavaju gubitak krvi osiguravajući optimalnu protočnost krvožilnog sustava. U normalnim fiziološkim stanjima hemostaza čini ravnotežu između patološkog stanja hiperkoagulabilnosti i hipokoagulabilnosti cirkulirajuće krvi. Elementi procesa hemostaze odgovorni za ravnotežu su trombociti, čimbenici zgrušavanja, endotel krvnih žila te inhibicijski mehanizmi agregacije trombocita, zgrušavanja i fibrinolize. Taj vrlo složen proces omogućuje brz i učinkovit hemostatski odgovor na krvarenje, ali također ne dopušta da prekomjerni trombogeni odgovor izmakne kontroli na mjestu ozljede krvnih žila, odnosno ne dopušta da traje dulje nego što je fiziološki potrebno. Promjene bilo kojih dijelova toga složenog procesa mogu poremetiti odnose i uzrokovati krvarenja ili tromboze.

Zadatci hemostaze:

1. spriječiti gubitak krvi iz ozlijeđene krvne žile

2. zaustaviti krvarenje iz ozlijeđene krvne žile slijedećim mehanizmima:

- sužavanjem krvne žile (vazokonstrikcija)
- stvaranjem trombocitnog čepa
- formiranjem krvnog ugruška (koagulacija)
- stabilizacijom krvnog ugruška ili njegovim razlaganjem

Poslije oštećenja krvne žile odmah nastaje njezino sužavanje. Trombociti se akumuliraju, dolazi do njihova povezivanja u formaciju čepa. To je primarna faza hemostaze.

Zgrušavanje krvi proces je stvaranja krvnog ugruška (koaguluma) kojim se zaustavlja krvarenje iz krvne žile.

Iznimno je širok spektar čimbenika koji mogu uzrokovati poremećaje u zgrušavanju krvi. Smanjena sposobnost zgrušavanja krvi posljedica je abnormalne funkcije trombocita ili smanjene aktivnosti ili nedostatka nekog od čimbenika zgrušavanja. Neki poremećaji su prisutni već u djetinjstvu, a uzrokovani su rijetkim prirođenim poremećajima (npr. hemofilijom), neki su uvjetovani drugom bolesti (npr. jakim oštećenjem jetara) ili prevelikom dozom antikoagulantnih lijekova. U suprotnom slučaju, koagulacija može biti patološka u smislu pojačane sklonosti zgrušavanju (hiperkoagulabilnosti) i mogućnosti stvaranja ugruška (tromba) u cirkulaciji. Najčešće mjesta za stvaranje tromba su stijenka koronarne krvne žile, srčana pre-

grada, krvna žila na bazi mozga, intestinalne arterije i arterije nogu, te vene ruku i nogu. Posljedično nastaje tromboza vena i arterija ili embolični incident.

Najčešći uzrok za poremećaj koagulacije krvi u razvijenim zemljama jest uporaba lijekova. Mnogi lijekovi dostupni su za prevenciju tromboembolije. Stomatolozi zbog toga moraju poznavati te lijekove, njihove mehanizme djelovanja i mjere opreza kako bi se spriječile komplikacije.

Oštećenje tkiva povezano je s vaskularnom ozljedom, što rezultira većim ili manjim krvarenjem. Ozljeda vaskularnog endotela otpušta različite proteine subendotelijalnog sloja tkiva u krvotok, pokrećući **tri različita hemostatska mehanizma**. To su:

1. vaskularna ili vazokonstriksijska faza

Vazokonstrikcija oštećene krvne žile pojavljuje se odmah nakon ozljede krvne žile i nastaje djelovanjem glatkih mišića stijenke krvnih žila, čime se smanjuje gubitak krvi iz oštećene žile. Takva vazokonstrikcija traje oko 20 minuta. Vazokonstriksijski odgovor sam po sebi nije dovoljan da se zaustavi krvarenje, ali ima dva važna učinka – smanjuje gubitak krvi i aktivira drugu fazu olakšavajući adheziju trombocita.

2. faza trombocita ili stvaranje trombocitnog ugruška

Svrha te faze je stvaranje primarnoga hemostatskog ugruška sastavljenog od nakupljenih trombocita. Trombociti su krvne pločice tj. malena, bezbojna tjelešca bez jezgre. Nastaju u koštanoj srži iz dijelova megakariocita (stanice s velikom jezgrom). Imaju poluživotni vijek od 7 do 10 dana. Vrlo brzo se raspadaju te im život traje razmjerno kratko - od 3 do 5 dana. Broj im iznosi od 150 do 400 x 10⁹ u 1 mm³ krvi, a mijenja se pri fiziološkim uvjetima i s dobi. Njihova glavna zadaća je održavanje vaskularnog integriteta i formiranje trombo-

citnog ugruška u slučaju oštećenja krvožilnog sustava. Trombociti adheriraju za subendotelijalni kolagen izložen kao posljedica oštećenja krvožilnog sustava i nakupljaju se (agregiraju) stvarajući trombocitni ugrušak koji pridonosi smanjenju gubitka krvi.

3. plazmatska faza ili proizvodnja fibrina koja stabilizira i ojačava trombocitni ugrušak (koagulacija)

Tu fazu obilježava složeni niz proteolitičkih reakcija poznatih kao koagulacijska kaskada. Klasična kaskada obuhvaća dva puta – vanjski i unutarnji koji se kombiniraju kako bi stvorili zajednički put.

Zgrušavanje krvi može se aktivirati vanjskim i unutarnjim sustavom koagulacije. 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 se hvataju krvne stanice. Na taj način stvara se krvni ugrušak. U tom zbivanju ključnu ulogu imaju supstancije koje se zovu čimbenici koagulacije krvi. Većina se sintetizira u jetrima i većina ima kratak poluvijek od nekoliko sati do nekoliko dana.

Čimbenici koagulacije su slijedeći: I. fibrinogen, II. protrombin, III. tkivni tromboplastin, IV. ioni kalcija, V. proakcelerin-labilni faktor, (VI.) VII. prokonvertin-stabilni faktor, VIII. antihe-molitični faktor, IX. plazma tromboplastinska komponenta, X. Stuart-Prowerov faktor, XI. plazmatski tromboplastinski antecedent, XII. Hagemanov faktor, XIII. faktor stabilizacije fibrina i fibrinaza.

Vanjski put koagulacije aktivira se ozljedom stijenke krvne žile iz koje se zatim oslobađa aktivni enzim, tkivni tromboplastin (faktor III), što čini prvu fazu koagulacije krvi. Tkivni tromboplastin sastoji se od fosfolipida tkivnih

membrana i lipoproteinskog kompleksa. Lipo-proteinski kompleks tkivnog faktora veže se s faktorom VII i aktivira u prisutnosti iona kalcija (faktor IV) faktor X. Kompleks faktora III i VII aktivira još i faktor IX koji spada i u unutarnji put koagulacije.

Unutarnji put koagulacije aktivira se kontaktom krvi s kolagenom ili u kontaktu sa stranom površinom. Pritom se aktivira faktor XII (Hagemanov faktor) i oslobađaju se fosfolipidi iz ozlijeđenih krvnih pločica. Aktivirani faktor XII djeluje enzimski na faktor XI i aktivira ga. Aktivirani faktor XI djeluje zajedno s faktorom VIII i oslobodenim fosfolipidima iz trombocita na faktor X i aktiviraju ga. Ta dva puta udružuju se i postaju zajednički put s aktivacijom faktora X. U drugoj fazi, djelovanjem aktivnog tromboplastina, protrombin se pretvara u trombin. Aktivirani faktor X, zajedno s fosfolipidima iz tkivnog faktora i faktorom V, gradi kompleks koji aktivira neaktivni protrombin u trombin. Zatim nastupa treća faza djelovanjem trombina, otopivi fibrinogen pretvara se u neotopivi fibrin. Krajnji rezultat koagulacije jest produkcija fibrina. Prema međunarodnoj nomenklaturi čimbenici koagulacije obilježavaju se rimskim brojevima od I do XIII u neaktivnom stanju, a kada su u aktivnom dodaje se malo slovo a iza rimskoga broja. Fibrinogen je protein krvne plazme koji se sintetizira u jetrima. Prema kemijskom sastavu ubraja se u globuline. Cirkulira u krvi i aktivira se djelovanjem trombina. Trombin razlaže molekulu fibrinogena na četiri peptida (monomera). Monomeri fibrina spontano se nakupljaju u fibrin i križno su povezni faktorom XIII. Tako se stvara fibrinski ugrušak.

1. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVİ

Antikoagulantnim lijekovima koriste se milijuni pacijenata za prevenciju srčanog i moždanog udara. Antikoagulansi uključuju antagoniste vitamina K kao varfarin (Coumadin), dabigatran (Pradaxa) i rivaroksaban (Xarelto). Antitrombocitni lijekovi uključuju aspirin, klopido-grel (Plavix), tiklopidin (Ticlid), cilostazol

(Pletal) i dipiridamol (Persantine). Ti medikamenti usporavaju proces zgrušavanja i često se nazivaju *razrjeđivačima krvi*.

Antikoagulansi se ordiniraju različitim uvjetima, uključujući atrijsku fibrilaciju, kod umjetnog srčanog zalistka, ventrikularne srčane bolesti, disfunkcije lijeve klijetke, tromboze duboke vene ili embolije, te u slučaju preboljelog infarkta miokarda ili moždanog udara. Antitrombotski lijekovi također se propisuju za različita stanja, uključujući atrijsku fibrilaciju, anginu ili infarkt miokarda, prevenciju bolesti koronarnih arterija, u slučaju operacije srčane prenosnice, preboljelog infarkta miokarda ili moždanog udara te asimptomatske karotidne arterijske bolesti.

Unatoč dobro utvrđenoj učinkovitosti nakon što su više od pola stoljeća na tržištu, antikoagulantni lijekovi stvaraju probleme poput štetnih učinaka i interakcija s nekim lijekovima i hranom. Premda antikoagulacijski učinak počinje od 48 do 72 sata nakon primjene, smanjenje čimbenika koagulacije ne događa se do pet dana nakon početka liječenja. Posljedično, klinička upotreba tih lijekova komplicirana je zbog potrebe da se pažljivo prati njihova aktivnost. Antikoagulansi zahtijevaju točnu kontrolu i prilagodbu doze kako bi se postigao željeni terapijski učinak i istodobno minimizirao rizik od štetnih učinaka povezanih sa suviškom antikoagulacije (krvarenje) i nedovoljnom antikoagulacijom (tromboza). Oralna antikoagulacijska terapija uvelike se koristi za smanjenje rizika od tromboembolije. No terapija povećava rizik od krvarenja tijekom kirurškog zahvata.

Oralni antikoagulantni lijekovi uključuju heparin, varfarin i nove oralne antikoagulan-te (NOAK). Heparin treba primjenjivati intraven-ski, a njegovo djelovanje temelji se na ome-tanju trombin-antitrombinskog puta te se smanjuje formiranje fibrina. Varfarin, koji je izveden iz 4-hidroksikumarina, konkurentan je inhibitor vitamina K i vrlo se često koristi. Novi oralni antikoagulanti (NOAK) uključuju

inhibitore faktora Xa, kao što su rivaroksaban, apiksaban i edoksaban koji uglavnom inhibiraju aktivnost faktora Xa, protrombinazni kompleks u fazi propagacije. U NOAK-e se ubraja i direktni inhibitor trombina, kao što je dabigatran. Novi oralni antikoagulantni imaju mnogobrojne prednosti, kao što su brz početak djelovanja i kratak poluvijek, no još uvijek nisu dovoljno ispitani da bi potpuno zamijenili konvencionalne antikoagulanse.

1. Antagonisti vitamina K (AVK)

AVK su lijekovi koji antagoniziraju djelovanje vitamina K koji je prijeko potreban za γ -karboksilaciju određenih glutaminskih ostataka koji olakšavaju vezivanje kalcija za čimbenike koagulacije II, VII, IX, X, protein C i protein S. Varfarin je najpoznatiji AVK i najpropisivaniji oralni antikoagulans. U tu skupinu pripadaju derivati kumarina:

- acenokumarol ili nikumalon (Sintrom)

Poluživot toga lijeka vrlo je kratak (8 – 10 sati). Propisuje se kao jednokratna dnevna doza.

- varfarin, martefarin (Aldocumar, Coumadin, Marivarin, Jantoven)

Ima dugotrajno djelovanje, s poluvremenom raspada od 48 do 72 sata. Potrebno mu je 48 do 72 sata za početak antikoagulantnog djelovanja (ako je potreban neposredan učinak, primjenjuje se heparin), a otprilike nakon šest dana postiže se i antitrombotski učinak. Klinički tretman je zahtjevan zbog uskog terapijskog raspona i znatnih razlika među bolesnicima. Kombinirani genetički i negenetički čimbenici dovode do dvadeseterostrukih razlika u dozi varfarina potrebnoj za postizanje uobičajene terapijske razine antikoagulacije mjerene međunarodnim normaliziranim omjerom INR-om (engl. international normalized ratio). Optimalan omjer INR-a je 2 do 3, pri čemu omjeri manji od 2 znače povećanu opasnost od trombotskih stanja, a oni veći od

4 povećan rizik od hemoragijskih stanja.

- Fenprokumon (Marcoumar, Falithrom): taj lijek dulje djeluje od acenocoumarola
- Etilbiskumacetat (Pelentan)
- Fluindion: rijetko se koristi

Ti su lijekovi indicirani kod fibrilacije atrija, umjetnih srčanih zalistaka te sprečavanja tromboembolije. Nakon prekida terapije kumarinskim derivatima potrebno je 4 do 5 dana da se koagulacija normalizira. Poluvrijeme iznosi 20 do 60 sati. Tijekom terapije bitno je kontrolirati PV i INR.

2. Derivati indandiona

To su vrlo toksični sintetički lijekovi i zato se ne koriste, osim u Španjolskoj. Posebno su povezani s reakcijama preosjetljivosti.

3. Novi antikoagulantni lijekovi (NOAK)

Nedavno su se pojavili novi antikoagulantni lijekovi, direktni inhibitori trombina – dabigatran eteksilat te direktni inhibitori faktora Xa – rivaroksaban i apiksaban. Za obje skupine lijekova sve je više dostupnih laboratorijskih i kliničkih podataka koji nam omogućuju bolje razumijevanje njihova djelovanja i koristi u praksi. Rezultati istraživanja stručnih društava diljem svijeta rezultirali su promjenama u smjernicama za prevenciju i liječenje tromboembolijske bolesti.

■ *Direktni inhibitori trombina (faktor II)*

Dabigatran eteksilat (Pradaxa) selektivni je, reverzibilni, direktni inhibitor trombina. Uzima se peroralno u obliku dabigatran eteksilata. Indiciran je u prevenciji venske tromboembolije (VTE) nakon elektivne artroplastike kuka i koljena, u terapiji VTE-a i prevenciji moždanog udara ili sistemske embolije u slučaju nevalvularne atrijske fibrilacije (AF). Dva sata nakon uzimanja postiže se maksimalna koncentracija lijeka u plazmi, a zatim se smanjuje više od 70 % tijekom prvih 4 do 6 sati, nakon čega slijedi faza spore eliminacije. S ponav-

ljanjem doze eliminacijski $t_{1/2}$ je 12 do 17 sati, maksimalna koncentracija proporcionalna je dozi i potrebna su 2 do 3 dana da se postigne stabilna razina lijeka. Otprilike 35 % cirkulirajućeg dabigatrana vezano je za proteine plazme, 85 % izlučuje se bubrezima gotovo nepromijenjeno. Utjecaj na čimbenike koagulacije proučavan je na zdravim dobrovoljcima i nakon operacija kuka i koljena te je uočeno produljenje aPTV-a (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme), INR-a, TCT-a (engl. thrombotic clotting time – vrijeme zgrušavanja trombina i ECT-a (engl. ecarin clotting time – ekarinsko vrijeme zgrušavanja). Inhibitori protonske pumpe, postoperativno stanje (vjerojatno zbog lošijeg motiliteta crijeva nakon operacije) i masni, kalorični obroci smanjuju apsorpciju dabigatrana. Budući da ima predvidivu farmakodinamiku, nije potrebno laboratorijsko monitoriranje. Dabigatran nema antidot te je liječenje za život opasnih krvarenja empirijsko.

■ *Direktni inhibitori aktiviranog faktora Xa*

rivaroksaban (Xarelto), apiksaban (Eliquis) selektivni je, kompetitivni direktni inhibitor faktora Xa. Veže se od 92 do 95 % za albumin, 66 % izlučuje se bubrezima (36 % nepromijenjen) i 28 % fecesom (7 % nepromijenjen). Produljuje PV i APTV, a ne utječe na vrijeme krvarenja i agregaciju trombocita. Poluvrijeme života je 5 do 13 sati te se koagulacija normalizira nakon 24 sata. Nema specifičnog testa za mjerenje antikoagulantne funkcije niti nema antidota. Terapijski učinak ekvivalentan je varfarinskoj terapiji INR-a od 2 do 3. Indiciran je za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te za prevenciju VTE-a tijekom operacija kuka. Kao i dabigatran, ti lijekovi ne zahtijevaju rutinsko praćenje. Prema literaturi iz 2011. i 2012. godine terapiju nije bilo potrebno prekidati (5,6), a prema protokolu i algoritmima liječenja American College of Surgeons, terapiju dabigatranom potrebno je prije kirurškog zahvata prekinuti na 1 do 5 dana, a liječenje rivaroksabanom, epiksabanom i endoksabanom na 1 do 2 dana.

4. Heparin

Heparin ne djeluje izravno na proces antikoagulacije, nego neizravno pojačava aktivnost antitrombina (koji inaktivira trombin, faktor X i IX). U praksi se koristi niskomolekularni heparin jer ima veću mogućnost djelovanja na faktor X, manje se veže na proteine plazme, endotelne stanice i makrofage te ima dulje poluvrijeme života (2 – 4 sata). Koristi se u terapiji duboke venske tromboze, profilaktično prije kirurgije (npr. operacija kuka) te plućne embolije. Treba biti oprezan u radu s njim jer predoziranje uzrokuje trombocitopeniju (imunosna reakcija na trombocite). Antidot je protamin-sulfat i heksadimetrin-bromid. Na tržištu se nalazi pod nazivima Fragmin, Fraxiparin, Clivarin, Clexane, Lovenox i Innohep. Indiciran je za profilaksu i liječenja tromboze dubokih vena (brzo i učinkovito uklanja znakove tromboflebitisa), plućne embolije, akutnog infarkta miokarda, nestabilne angine pectoris, atrijske fibrilacije, hemodijalize i prenosnice. Inhibira faktore V, VIII i XI.

2. ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI (INHIBITORI AGREGACIJE TROMBOCITA)

Antitrombocitni lijekovi su oni koji utječu na smanjivanje zgrušavanja krvi tako što inhibiraju agregaciju trombocita. Indicirani su za prevenciju arterijske i venske tromboze kod bolesnika s ishemijskim srčanim bolestima, umjetnim srčanim zaliscima i stentovima te kod osoba koje su izložene riziku od moždanog udara i cerebrovaskularnih bolesti. Budući da ti lijekovi djeluju inhibicijom funkcije trombocita, prihvaćeni su kao adekvatna antitrombotska terapija.

Glavni antitrombocitni lijekovi su:

1. Acetilsalicilna kiselina (ASK) (Aspirin, Andol, Cardiopirin, Midol, Anbol) blokira proizvodnju tromboksana A₂, čime se inhibira aktivnost ciklooksigenaze i posljedično agregacija

trombocita. Učinak toga lijeka na trombocite nepovratan je i stoga traje cijeli vijek trombocita (3 – 10 dana). Niska doza (75 – 100 mg) općenito je indicirana u slučajevima bolova u prsima, ishemije, prijelaznih ishemijskih ataka i tijekom postoperativnog razdoblja (postangioplastika/angiografija). ASK acetilira i ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu, a rezultat je sprječavanje stvaranja tromboksana A₂ koji ima vazokonstriksijsko i agregacijsko djelovanje. Djelovanjem na endotel krvne žile s višim dozama ASK inhibira se vaskularna ciklooksigenaza i smanjuje stvaranje prostaciklina koji ima vazodilatacijski učinak i smanjuje agregaciju trombocita.

2. Inhibitori ADP (adenozin difosfat) receptora – klopidoogrel bisulfat (Plavix, Zylit, Pigrel, Iscover) inhibira agregaciju trombocita blokiranjem vezanja ADP-a na njegov receptor trombocita i zatim aktivacijom GPIIb-IIIa kompleksa posredovanog ADP-om.

3. Tiklopidin hidroklorid (Tiklid, Ticlodone) inhibira vezanje trombocita na ADP-fibrinogen, zajedno s posteriornim vezanjem trombocita i trombocita (agregacija).

4. Dipiridamol (Persantin) blokira transport adenozina u trombocitima, eritrocitima i endotelnim stanicama. Rezultat je porast lokalnih ekstracelularnih koncentracija adenozina koji djeluje izravno na A₂ receptore trombocita, povećavajući razinu trombocitnog adenozin monofosfata (cAMP) i time blokira nakupljanje trombocita.

5. Triflusal (Disgren) analog je acetilsalicilne kiseline (aspirin) koji blokira agregaciju trombocita ireverzibilno inhibirajući ciklooksigenazu trombocita.

3. FIBRINOLITICI

Fibrinolitici su sredstva kojima se razgrađuju i otapaju ugrušci. Antidot je traneksamična kiselina.

Indicirani su u slučaju akutnog infarkta mi-

okarda, plućne embolije, tromboze dubokih vena i uzlaznog tromboflebitisa, embolije perifernih arterija, ishemijskog moždanog udara (samo unutar prva 3 sata poslije pojave simptoma). Mehanizam djelovanja temelji se na pretvaranju plazminogena u plazmin. Cilj je razgradnja tromba i prohodnost krvne žile. Postoji opasnost od krvarenja te je nužna laboratorijska kontrola.

1. POSTUPAK S PACIJENTOM NA ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI (AKT)

Pacijenti liječeni oralnim antikoagulansima, antagonistima vitamina K, zahtijevaju periodično praćenje temeljeno na protrombinskom vremenu (PT). Budući da je taj parametar donekle neprecizan, savjetuje se upotreba INR vrijednosti (međunarodni normalizirani omjer: razmjer između pacijentova PV-a i kontrolnog PV-a, standardiziranog i ispravljenog). Preporučene razine antikoagulacije variraju između INR-a 2 do 3 za sve indikacije, osim bolesnika sa umjetnim srčanim zaliscima pri čemu se INR treba održavati između 2,5 i 3,5. Pregled literature pokazuje usporedbu pacijenata kod kojih nije prekinuta antikoagulantna terapija s onima kod kojih je prekinuta, a kod kojih je izveden manji oralno-kirurški zahvat. Kao primjer, Evans i suradnici usporedili su 109 bolesnika podijeljenih u dvije skupine – varfarin je prekinut dva dana prije operacije u jednoj skupini, a nastavljen je u drugoj uz održavanje INR-a između 2 i 4. Blago postoperativno krvarenje zabilježeno je kod 15 pacijenata koji su nastavili liječenje varfarinom i sedam pacijenata kojima je varfarin ukinut. Razlika nije bila značajna. Krvarenje je kontrolirano lokalnim mjerama hemostaze. Kao što je navedeno u tim rezultatima, u prevalenciji krvarenja ni u jednoj skupini nisu uočene značajne razlike u odnosu na drugu, što podupire mišljenje mnogobrojnih autora da nije potrebno ukinuti ili smanjiti antikoagulantnu terapiju u slučaju manjih operativnih zahvata zato što su lokalne hemostatske mjere dovoljne za smanjenje

krvarenja. S druge strane, u slučaju elektivne kirurgije, velike operacije (više od tri ekstrakcije, postavljanje implantata itd.) kada je INR > 3,5, protokol izbora je ukinuti antikoagulantnu terapiju 2 do 3 dana prije operacije, ovisno o odluci mjerodavnog internista te o riziku od razvoja tromboembolije ili pacijenta prebaciti na subkutani heparin.

Garcia i suradnici objavili su prvu važnu prospektivnu studiju o riziku od nastanka tromboembolije s kratkotrajnim prekidom oralne antikoagulantne terapije. Učestalost tromboembolije unutar 30-dnevnog praćenja bio je 0,5 %. Iako je učestalost niska, posljedica može biti smrtonosna. Pojava tromboembolije može imati razorne kliničke posljedice kao što su embolijski moždani udar, što može rezultirati većim invaliditetom ili uzrokovati smrt ili ishemija miokarda koja može povećati rizik od smrti dva do četiri puta. Upravo zato razvijene su neke strategije u posljednjih nekoliko desetljeća. One uključuju smanjenje doze antikoagulantnih lijekova ili prelazak na heparinsku terapiju. Te dvije metode ipak ne eliminiraju u cijelosti rizik od razvoja tromboembolije, poput moždanog udara. Trenutno je mnogo publikacija koje upućuju na to. Ekstrakcije zuba mogu se obaviti bez prekida oralne antikoagulantne terapije ako se takvim pacijentima adekvatno održava lokalna hemostaza. Mnogobrojne studije istaknule su da AKT smanjuje uvelike rizik od tromboembolije. Druge su, pak, dokumentirale da se ozbiljne embolične komplikacije, uključujući i smrt, tri puta češće mogu pojaviti kod pacijenata kojima je antikoagulantna terapija prekinuta u odnosu na one koji su redovno nastavili uzimati AKT, a kod kojih se dogodilo nešto veće krvarenje negoli inače. Nema zabilježenog smrtnog slučaja s postoperativnim krvarenjem kod pacijenata koji su nastavili s antikoagulantnom terapijom, a kod kojih je proveden oralno-kirurški zahvat, no nekoliko je fatalnih tromboembolija zabilježeno kada je prekinuta antikoagulantna terapija zbog ekstrakcije zuba. Još uvijek nema konsenzusa o preoperativnoj primjeni antikoagulansa. Rezultati me-

taanalize pokazali su da kontinuirani AKT kod pacijenata ne dovodi do rizika od povećanog krvarenja nakon ekstrakcije zuba, u usporedbi s pacijentima kojima je takva terapija prekinuta. Svih šest uključenih studija došlo je do zaključka da pacijenti koji nisu prekinuli AKT nemaju znatno veći rizik od postoperativnog krvarenja u odnosu na one kojima je terapija prekinuta. Autori nekih studija spomenuli su važnost INR-a i hemostatskih postupaka. INR se koristi kao preporuka za monitoriranje pacijentove oralne antikoagulantne terapije. Kod pacijenata za prevenciju moždanog udara u slučaju fibrilacije atrijske, oralna doza antikoagulantne terapije prilagođena je vrijednostima INR-a u rasponu od 2,0 do 3,0. Kod pacijenata koji pate od akutne venske tromboembolije (tromboza dubokih vena ili plućna embolija) uglavnom se koriste prilagođene doze AKT-a koje smanjuju rizik od ponavljanja tromboze s ciljanim rasponom INR-a od 2,0 do 3,0 (16). Više od polovine svih tromboembolija nastaje kod pacijenata kojima je INR < 2,0. INR ima i neki siguran raspon prije kirurških zahvata. Taj sigurni raspon kontroverzan je jer su neki stručnjaci preporučili INR ≤ 3, a drugi sugeriraju INR ≤ 4 kao siguran raspon za stomatološke ekstrakcije. INR iznad 5 potiče neprihvatljiv rizik od postoperativnog krvarenja.

2. POSTUPAK S PACIJENTOM NA HEPARINSKOJ TERAPIJI

Ako je pacijent na heparinskoj terapiji treba konzultirati internista o mogućem prekidu heparinske terapije u postoperativnom razdoblju, odgoditi oralno-kirurški zahvat najmanje šest sati poslije prekida heparinske terapije ili zamijeniti heparinskim protaminom te početi s heparinskom terapijom kada nastane čvrst ugrušak.

3. POSTUPAK S PACIJENTOM NA TERAPIJI NOAK-om

Za pacijente koji su na novim oralnim antikoagulantnim lijekovima smjernice za obavljanje

oralno- kirurških zahvata još se uvijek razrađuju jer su se ti medikamenti tek nedavno pojavili na tržištu. Nema potrebe prekinuti antikoagulantnu terapiju ili modificirati doze u slučaju operacija s normalnim ili niskim rizikom od krvarenja (jednostavne ekstrakcije, operacije do 45 minuta). U slučaju velikih operacija ili postupaka koji uključuju visok rizik od krvarenja (višestruke ekstrakcije, operacije dulje od 45 minuta, operacije karcinoma glave i vrata), preporuka je obustaviti lijek 24 sata prije zahvata i ponovno ga uvesti nakon 24 sata pod uvjetom da je postignuta dobra hemostaza i uz nužnu preporuku mjerodavnog internista. Suprotno tomu, Spyropoulos i suradnici u tim slučajevima savjetuje antikoagulantnu suspenziju 2 do 3 dana prije operacije. Osim brzog djelovanja i nekoliko interakcija, jedna od najvećih prednosti novih antikoagulanata jest da ne zahtijevaju praćenje. Ipak, postoje situacije u kojima trebamo znati je li razina antikoagulantne terapije ispravna, npr. u slučaju hitnog kirurškog zahvata. Tada se može pokazati korisnim i aktivirano parcijalno tromboplastinsko (aPTV) i protrombinsko vrijeme (PV).

4. POSTUPAK S PACIJENTOM NA ANTITROMBOCITNOJ TERAPIJI

Zbog njihova potencijalnog učinka krvarenja, antitrombocitni lijekovi često se ukidaju tijekom perioperativnog perioda, bez odgovarajuće procjene za povećani rizik od razvoja tromboze. Najnoviji članci u časopisima sugeriraju da je pretjeran strah zbog povećanog rizika od krvarenja induciranog antitrombocitnim lijekovima, a istodobno je podcijenjen povišeni rizik od razvoja tromboze povezan s prekidom liječenja (19). Prema tome, iako svaki invazivni dentalni zahvat može biti rizičan zbog oralnog krvarenja, ne preporučuje se prekid antitrombocitne terapije zato što povećani rizik od tromboembolije može nadvladati rizik od krvarenja.

U literatura se navode mnogobrojna istraživanja na pacijentima pod antitrombocitnom terapijom, točnije niske doze ASK-a (75 – 100

mg). Aframian i suradnici te Madan i njegovi kolege navode da je kod takvih pacijenata nepotrebno prekinuti terapiju ako im je potreban manji oralno-kirurški zahvat. Kao hemostatskom mjerom autori su se koristili kirurškom gazom natopljenom ferakrilnom otopinom i 3 – 0 šavovima, što je bilo dovoljno za osiguravanje kontrole krvarenja. Autor Krishnan i suradnici te Morimoto i suradnici uspoređivali su nalaz krvarenja u skupini pacijenata kojima nije bila prekinuta antitrombocitna terapija sa skupinom pacijenata podvrgnutih prekidu terapije 10 dana prije zahvata. Ni kod jednoga nije zabilježeno produženo ni značajno krvarenje operiranog područja.

Pacijenti koji istodobno primaju dva antitrombocitna lijeka podložniji su, prema nekim istraživanjima, opsežnijem i duljem krvarenju ako terapija nije prekinuta. Prema nekim autorima nema razlike u postoperativnom krvarenju između pacijenata koji primaju istodobno dva antitrombocitna lijeka i onih koji dobivaju jedan. Krvarenje je zaustavljeno lokalnim hemostatskim mjerama. Preporučuje se da se takvim pacijentima od dva lijeka jedan (obično klopogrel) ukinu 3 do 5 dana preoperativno s ponovnim uvođenjem terapije 24 sata nakon operacije, isključivo nakon preporuke internista koji je ordinirao taj lijek (22). U slučaju rizične skupine pacijenata treba izbjegavati naglo prekidanje lijeka barem tijekom prve godine. Ako je u liječenju kombinirana antikoagulantna i antitrombocitna terapija, uvijek treba konzultirati internista.

MJERE HEMOSTAZE

Postizanje dobre hemostaze iznimno je važno za uspjeh svih zahvata u oralnoj kirurgiji. Ekstrakcije zuba, alveotomije, apikotomije, cistektomije, implantološki zahvati te drugi oralno-kirurški zahvati zahtijevaju preglednost operativnoga radnog polja. Upravo zato hemostatici u oralnoj kirurgiji zauzimaju vrlo važno mjesto. Nakon ekstrakcije zuba nastaje krvarenje iz alveole i gingive. Odmah nastaje fiziološka hemostaza zbog lokalnoga spazma

ozlijeđene krvne žile, što pomaže zaustaviti krvarenje. Krvarenje potpuno prestaje tek kada nastane krvni ugrušak, što se obično događa nakon 5 do 6 minuta. Očekuje se da pacijent više ne krvari 15 do 20 minuta nakon ekstrakcije. Katkad zbog nekih lokalnih i općih čimbenika (većeg oštećenja tkiva i žila, hemofilije, trombocitopatije, dijabetesa) krvarenje je obilnije. Razlikuje se produljeno krvarenje (primarno krvarenje) koje nastaje odmah nakon ekstrakcije i naknadno (sekundarno), najčešće zbog nastanka infekcije ili traume alveole ili gingive. U takvim je slučajevima potrebno uspostaviti hemostazu umjetnim putem.

HEMOSTATICI su sredstva za zaustavljanje krvarenja. Dije se na opće i lokalne.

1. Opći hemostatici rabe se za zaustavljanje većih unutarnjih krvarenja

- transfuzija svježe krvi najdjelotvorniji je opći hemostatik
- svježa plazma nadomještava faktore II, V, VII, IX, X, XI; svaka jedinica povećava faktore za 3 % i ujedno je inhibitor antikoagulacije
- krioprecipitat sadržava koncentrirane fibrinogene, fibronektin, faktor VIII i XIII te von Willebrandov čimbenik (vWF)

2. Lokalni hemostatici u dentalnoj medicini

- jodoformska gaza sastoji se od sterilne vrpce, jodoformskog praška, čistog glicerina, 96-postotnog alkohola i etera; u alveolu se slaže u obliku serpentina;
- spužvaste tvari (Gelatamp, Gelfoam) imaju veliku moć apsorpcije tekućine; nije ih potrebno vaditi iz rane jer se dijelom resorbiraju, a dijelom vezivno organiziraju istodobno kad i krvni ugrušak; djeluju poput fibrinske mrežice te potiču nakupljanje trombocita; imaju oblik kockica i slažu se u alveolu jedna po jedna, počevši od dna; u osnovi svih spužvastih tvari je gelatin – derivat životinjskoga kolagena; potpuno se resorbira unutar četiri tjedna;
- oksidirana regenerirana celuloza (ORC, Surgical) ima dobar baktericidni učinak na širo-

ki spektar bakterija i potpuno se apsorbira za 7 do 14 dana;

- traneksamična kiselina (Cyklokapron, Azepetil) sintetizirani je oblik aminokiseline lizina; to je kompetitivni inhibitor aktivacije plazminogena i plazmina, molekule odgovorne za razgradnju fibrina; kiselinom u obliku vodice za ispiranje usta mogu se koristiti pacijenti na antikoagulantnoj terapiji koji trebaju biti podvrgnuti ekstrakcijama zuba kako bi se spriječilo postoperativno krvarenje; takav postupak dopušta pacijentima da uzimaju svoju normalnu antikoagulantnu terapiju ako im je INR unutar dopuštenih vrijednosti;
- kolagen potiče agregaciju trombocita i tako ubrzava koagulaciju krvi; dostupan je u dva oblicima – kao mikrofibrilarni (Avitene) koji se najčešće koristi, te visoko kondenzirani u obliku čepa ili vrpce (Collaplug, Collatape); upotrebljava se pri tvrdokornijim krvarenjima; preparat pod nazivom FloSeal kombinira prednosti trombina i kolagena, a sastoji se od goveđega kolagena i trombina dobivenog iz ljudske plazme;
- fibrinska ljepila dvokomponentni su tkivni adhezivi sastavljeni od fibrinogena i trombina; nakon miješanja dviju komponenti na mjestu aplikacije nastaje fibrin.
- koštani vosak je pčelinji vosak koji se upotrebljava za mehaničku hemostazu na kosti i odlična je alternativa koštanom vosku i njegovim nedostacima (inhibira formiranje nove kosti, povećava mogućnost infekcije i ostaje u organizmu kao strano tijelo) biološki je inertniji preparat poznat pod nazivom Ostene;
- željezni sulfat upotrebljava se u kontroli krvarenja gingive i pri koštanim krvarenjima, kao alternativa koštanom vosku; 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;
- kalcijev sulfat je resorbirajući materijal u obliku praška i tekućine; zamiješan nanosi

se na mjesto koštanog krvarenja vlažnim smotuljkom vate;

- biokompatibilni polimer dobiven iz oklopa morskih rakova noviji je iznimno dobar hemostatik i već je korišten na bojišnicama američke vojske kao vrhunski hemostatik koji zaustavlja krvarenja u slučaju različitih ranjavanja; oralnoj upotrebi prilagođen je HemCon Dental Dressing;
- elektrokauter je uređaj s instrumentom koji se sastoji od platinske žice na držaču; propuštanjem električne struje kroz tu žicu ona postaje usijana i proizvedenom toplinom kauterizira određeno tkivo;
- u modernoj stomatologiji laseri zauzimaju sve važnije mjesto; njihov potencijal je velik, no visoka cijena ograničava korištenje; precizno režu tkivo i iza sebe ostavljaju hemostazu s minimalnim poslijeoperacijskim oteklinama, boli i minimalnim stvaranjem ožiljka.

Ako je pacijent sklon krvarenju, preporučuje se oralno-kirurške zahvate obaviti u jutarnjim satima kako bi se krvarenje moglo kontrolirati tijekom dana i shodno tome reagirati.

U slučaju produženog krvarenja potrebno je:

- zagristi u komad sterilne gaze 30 do 40 minuta
- izbjegavati ispiranje usta prva 24 sata
- mekša i hladna ishrana tijekom prva 24 sata
- izbjegavati pokrete usisavanja, stvaranje negativnog tlaka
- izbjegavati dodirivanje rane jezikom.

Neki autori kao hemostatske mjere preporučuju traneksamičnu kiselinu (Amchafibrin, Cyklokapron, Azeptil) kao postoperativno ispiranje kako bi stabilizirali krvni ugrušak jer inhibira aktivaciju plazminogena i fibrinolizu, ali ima nekoliko nuspojava (mučninu, proljev, ortostatsku hipotenziju). Ispiranje se savjetuje dva puta dnevno tijekom prvih 48 sati, što osigurava odgovarajuću hemostazu nakon manje operacije. Suprotno tomu, autori kao

što su Salam i suradnici te Ferrieri i suradnici preferiraju upotrebu sterilne gaze impregnirane traneksamičnom kiselinom, a ne ispiranje njome, tvrdeći da rizik od otapanja ugruška, kao posljedica mehaničkog sredstva za ispiranje, nadilazi prednosti antifibrinolitičkog sredstva. S druge strane, valja napomenuti da u nekim zemljama traneksamična kiselina nije odobrena za lokalnu hemostazu (kao u Japanu) (10) ili nije potpuno dostupna (kao u Ujedinjenom Kraljevstvu). To je pogodovalo uporabi drugih alternativnih hemostatičkih mjera. Druga korištena hemostatska sredstva su intraalveolarna oksidirana celuloza (Surgicel), resorptivne kolagenske spužve (Octocolagen, Gelatamp iz Roeka), fibrinsko ljepilo (Tissucol) ili ljepila za tkivo (Tisuacry, Dentsplaya, Miraglu) i, naravno, šavovi.

Bajkin i suradnici te Bacci i suradnici uspoređivali su skupine bolesnika s različitim hemostatskim mjerama kako bi procijenili s njihovu učinkovitost protiv krvarenja. Nijedan od autora nije pronašao da bi neki od postupaka bio vrjedniji od drugih.

U vezi sa šivanjem postoje različita mišljenja o idealnom tipu šavova radi smanjenja krvarenja. Neki autori zagovaraju resorptivne jer ih se ne mora uklanjati pa ne traumatiziraju tkivo i ne uzrokuju krvarenje. Drugi, pak, boljom smatraju neresorptivnu svilu jer zadržava znatno manje plaka i tako smanjuje rizik od prodora bakterija u krvotok, što posljedično smanjuje opasnost od postoperativnih komplikacija kao što su tromboembolija ili infekcije.

Jedna studija pokazala je da su primjena i izbor vrste šavova imali značajnu ulogu u nastanku krvarenja kod pacijenta na antitrombotskoj terapiji. Pacijenti sa šavovima češće su krvarili od bolesnika bez šavova. Taj rezultat može biti uzrokovan načinom šivanja koji dodatno traumatizira meko tkivo. Pacijenti s nižim INR-om imali su, očekivano, manju vjerojatnost da će produljeno krvariti od onih s višim INR-om.

Čimbenici, kao što su zdravstveno stanje pacijenta, lijekovi koje uzima, zdravlje gingive, količina i težina ekstrakcija zuba, iskustvo kirurga, trajanje zahvata, vrsta anestezije, tehnika materijala i šivanja, lokalne hemostatske mjere i količina antitrombotskih lijekova utječu na trajanje i opseg postoperativnog krvarenja. Mnogi stomatolozi preporučuju prekid terapijskih razina antikoagulantnih lijekova za većinu dentalnih kirurških postupaka, uključujući i jednostavne pojedinačne ili višestruke ekstrakcije. Unatoč dokazima da terapijske razine antitrombotskih lijekova ne bi trebale biti prekinute i smanjene kod pacijenata koji se pripremaju za oralno-kirurški zahvat, ankete o antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima u stomatološkim postupcima više puta su pokazale da stomatolozi i liječnici precjenjuju rizik od poslijeoperacijskih krvarenja i podcjenjuju opasnost od razvoja tromboze kod pacijenata na antitrombotskoj terapiji i često preferiraju njezin prekid za potrebe oralno-kirurških zahvata.

U slučaju oralno-kirurškog zahvata (ekstrakcije ili manje operacije) lijekove koje pacijent uzima stomatolog ne smije samostalno prekinuti, a da se nije prije toga konzultirao s mjerodavnim internistom koji je lijek propisao. Istraživanja su pokazala da su lokalne hemostatske mjere dovoljne za kontrolu mogućih krvarenja nakon oralno-kirurških zahvata. Komplikacija poput krvarenja jest nelagodna situacija, ali znatno manja od razvoja tromboembolije koja može imati kobne posljedice za pacijenta ako je prekinuo antikoagulantnu terapiju. Nema standardiziranog protokola o postupanju s pacijentima na antikoagulantnoj i antitrombocitnoj terapiji. Potrebno je uvijek pažljivo procijeniti rizik od krvarenja za planirano liječenje i rizik od razvoja tromboze ili neke druge komplikacije kod pacijenata na antikoagulantnoj i antitrombocitnoj terapiji te individualizirati pristup kako bi liječenje bilo optimalno.

LITERATURA

1. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:S45.e1–11.
2. Agnelli G, Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:471–7.
3. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K i sur. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J.* 2007;203(7):e15;410–411.
4. Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini L, Di Lenarda R, Berengo M. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):972–5.
5. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):990–5.
6. Cañigral A, Silvestre FJ, Cañigral G, Alós M, García-Herraz A, Plaza A. Evaluation of bleeding risk and measurement methods in dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(6):e863–8.
7. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med.* 2011;62:41–57.
8. 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 and Maxillofac Surg.* 2002;40(3):248–52.
9. Ferrieri GB, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strohmenger L, Abati S. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(6):1149–54.
10. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(4):431–41.
11. García DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, Hylek EM. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):63–9.
12. Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, Shirakawa M, Yamane G, Ogiuchi H i sur. Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open.* 2014;4(12):e005777.
13. Jiménez Y, Poveda R, Gavalda C, Margaix M, Sarrión G. An update on the surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(3):e176–9.
14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bonameaux H i sur. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–52.

15. Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M. Exodontia and Antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(10):2063-6.
16. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol.* 2011;108(7):964-7.
17. Little JW. New oral anticoagulants: will they replace warfarin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(5):575-80.
18. 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.
19. Mingaro-de-Leon A, Chaveli-Lopez B, Gavalda-Estevé C. Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(2):e155-e161.
20. Morimoto Y, Niwa H. On the use of prothrombin complex concentrate in patients with coagulopathy requiring tooth extraction. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(6):e7-10.
21. Murphy J, Twohig E, McWilliams SR. Dentists' approach to patients on anti-platelet agents and warfarin: a survey of practice. *J Ir Dent Assoc.* 2010;56(1):28-31.
22. Napeñas JJ, Oost FC, Degroot A, Loven B, Hong CH, Brennan MT i sur. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(4):491-9.
23. Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci.* 2007;49(4):253-8.
24. Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(6):463-6.
25. Santhosh Kumar MP. Hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016; 9(3):35-41.
26. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012;120(15):2954-62.
27. Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(1):77-81.
28. Yang S, Shi Q, Jinglong L, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2016;16:81.