



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Αιμορραγικές επιπλοκές μετά την εξαγωγή οδόντων σε ασθενείς υπό
αντιθρομβωτική αγωγή: Κλινική Αναδρομική μελέτη"**

υπό

ANNAΣ Β. ΠΑΤΡΑΜΑΝΗ

Οδοντίατρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Γρήγοριος Γιαμούζης, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γ. Γιαμούζης
2. Μ. Ματσάγκας
3. Α. Ξανθόπουλος

Αναπληρωματικό μέλος:

Ν. Ρούσας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Bleeding Complications after tooth extraction at
patients under antithrombotic treatment; A Clinical Retrospective Study.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την εκπόνηση της παρούσας εργασίας ολοκληρώνεται η παρακολούθηση του μεταπτυχιακού προγράμματος Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή. Θα ήθελα, να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή και επιβλέποντα μου κ. Γρηγόριο Γιαμούζη για την προσφορά του καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής μου επιτροπής. Ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή της Οδοντιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κ. Θεόδωρο Λιλλή για όλες τις γνώσεις και τη βοήθεια του. Τέλος, θα ήθελα να πω ένα ευχαριστώ στην οικογένεια μου και στους φίλους μου που μέσω της συμπαράστασης και της αγάπης τους συνέβαλαν στην περάτωση της εργασίας αυτής.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι αντιαιμοπεταλιακοί και αντιπηκτικοί παράγοντες βρίσκονται ανάμεσα στα πιο διαδεδομένα και ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα των τελευταίων χρόνων. Η χρήση τους ως θεραπεία για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της αρτηριακής νόσου, της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, των εγκεφαλικών επεισοδίων και της κοιλιακής μαρμαρυγής, τα καθιστά επαρκώς ανεπτυγμένα και μελετημένα. Ταυτόχρονα, η επέκταση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών έχει οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της χρήσης τους στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, εγείρεται ένας μεγάλος προβληματισμός. Κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων από τη μια μεριά υπάρχει ο κίνδυνος να προκύψει κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε περίπτωση διακοπής της λήψης τους και από την άλλη να προκύψει αιμορραγική επιπλοκή σε περίπτωση που αυτά δεν διακοπούν διεγχειρητικά. Τα τελευταία χρόνια οι διεθνείς οργανισμοί κάνουν προσπάθειες ώστε να μειωθεί η ανάγκη διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για επεμβάσεις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου, όπως είναι οι απλές εξαγωγές δοντιών στη χειρουργική στόματος.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εκτίμηση και η αξιολόγηση αιμορραγικών επιπλοκών, που προκύπτουν έπειτα από απλές εξαγωγές δοντιών σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε είδος αντιθρομβωτικής αγωγής. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών έγινε σύμφωνα με τις αρχές ενός συγκεκριμένου πρωτοκόλλου, κατά το οποίο δεν προβλέπεται η διακοπή της αντιθρομβωτικής τους αγωγής και η επίτευξη της αιμόστασης βασίζεται σε ειδικούς χειρισμούς, κυρίως στη χρήση αυξημένων τοπικών αιμοστατικών μέσων. Με αυτό τον τρόπο θα συμβάλλει στην όσο το δυνατόν μικρότερη ανάγκη για διακοπή ή τροποποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής, όταν πρόκειται για οδοντιατρικές επεμβάσεις.

Υλικό και μέθοδος: Για την περάτωση της εν λόγω μελέτης, πραγματοποιήθηκε μια κλινική αναδρομική μελέτη, η οποία περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς ($n = 579$) που προσήλθαν στο Τμήμα Μεταπτυχιακών Σπουδών της Οδοντιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και λάμβαναν οποιοδήποτε είδος αντιθρομβωτικής αγωγής, κατά τα έτη 2011 έως 2022. Σε όλους πραγματοποιήθηκαν απλές εξαγωγές δοντιών με τη χρήση των εργαλείων μοχλού και οδοντάγρας. Σε

κανέναν από τους ασθενείς δεν έγινε διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής που λάμβαναν, καθώς ακολουθήθηκε συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Η βαρύτητα των αιμορραγικών επιπλοκών που προέκυψαν μετά τις εξαγωγές αξιολογήθηκε σύμφωνα με μια διεθνώς καθιερωμένη ποιοτική κλίμακα.

Αποτελέσματα: Από τους συνολικά 579 ασθενείς που μελετήθηκαν μετεγχειρητική αιμορραγία εμφάνισαν οι 7 (1,22%), δύο λάμβαναν κλοπιδογρέλη, δύο ασενοκουμαρόλη, ένας ριβαροξαμπάνη και ασπιρίνη και ένας απιξαμπάνη. Η αιμορραγία εμφανίστηκε μέσα σε τρεις μέρες. Η αντιμετώπισή των αιμορραγιών έγινε με την χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων και ήταν επιτυχής σε όλους τους ασθενείς.

Συμπεράσματα: Οι απλές εξαγωγές δοντιών σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε είδος αντιθρομβωτικής αγωγής είναι ασφαλείς όταν στους ασθενείς αυτούς χρησιμοποιούνται τοπικά αυξημένα αιμοστατικά μέσα. Οι αιμορραγικές επιπλοκές που προκύπτουν δεν αποτελούν απειλή για τη ζωή του ασθενούς και μπορούν να αντιμετωπιστούν εύκολα και επαρκώς με ειδικά σχεδιασμένα πρωτόκολλα. Η διακοπή ή η τροποποίηση της αγωγής δεν είναι απαραίτητη για αυτού του είδους τις οδοντιατρικές επεμβάσεις και θα πρέπει να περιορίζεται.

Λέξεις Κλειδιά: αντιθρομβωτική αγωγή, εξαγωγή δοντιών, αιμορραγία, αντ αιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά, αιμόσταση, τοπικά αιμοστατικά.

Abstract

Introduction: Antiplatelet and anticoagulant agents are among the most widespread and widely used drugs in recent years. Their use as a treatment for the prevention and treatment of arterial disease, deep vein thrombosis, strokes and atrial fibrillation makes them sufficiently developed and studied. At the same time, the extension of patient life expectancy has led to a significant increase in their use in the general population. However, a major concern is raised. During surgeries, on the one hand, there is a risk of a thromboembolic event in case of stopping their intake, and on the other hand, of a bleeding complication if they are not stopped intraoperatively. In recent years, international organizations have been making efforts to reduce the need to stop anticoagulation, particularly when it comes to procedures with a low bleeding risk, such as simple tooth extractions in oral surgery.

Purpose: The purpose of this study is to assess and evaluate bleeding complications that occur after simple tooth extractions in patients receiving any type of anticoagulation agents. The treatment of these patients was according to the principles of a specific protocol, in which the interruption of their antithrombotic treatment is not foreseen, and the achievement of hemostasis is based on special manipulations, mainly the use of increased local hemostatic agents. In this way, it will contribute to the least possible need to stop or modify the antithrombotic treatment when it comes to dental procedures.

Material and method: For the completion of this study, a clinical retrospective study was carried out, which includes all patients (n= 579) who came to the Department of Postgraduate Studies of the School of Dentistry of Aristotle University of Thessaloniki and received any type of antithrombotic treatment, during the years 2011 to 2022. All underwent simple tooth extractions using tools. None of the patients had their antithrombotic treatment discontinued, as a specific protocol was followed. The severity of bleeding complications that occurred after extractions was assessed according to an internationally established quality scale.

Results: Of a total of 579 patients studied, 7 (1.22%) experienced postoperative bleeding, two receiving clopidogrel, two acenocoumarol, one rivaroxaban and aspirin,

and one apixaban. Bleeding occurred within three days. Bleeding was treated using local hemostatic agents and was successful in all patients.

Conclusions: Simple tooth extractions in patients receiving any type of anticoagulation are safe when locally augmented hemostatic agents are used in these patients. The resulting bleeding complications are not life-threatening and can be easily and adequately managed with specially designed protocols. Discontinuation or modification of treatment is not necessary for this type of dental procedures and should be limited.

Key words: antithrombotic treatment, tooth extraction, bleeding, antiplatelets, anticoagulants, hemostasis, local hemostatics.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	1
1.1 Περιγραφή θέματος	1
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods.....	10
2.1 Στόχος	10
2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού	10
2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων.....	11
2.4 Ορισμοί	16
2.5 Στατιστική ανάλυση	19
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	20
3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών	20
3.2 Σύθεση αποτελεσμάτων.....	24
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	28
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	41
Κεφάλαιο 6 Σύνοψη Διατριβής.....	42
Κεφάλαιο 7 Βιβλιογραφία	43

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή θέματος

Ένας αυξημένος αριθμός ασθενών λαμβάνουν τα τελευταία χρόνια αντιθρομβωτικά φάρμακα είτε αυτά είναι αντιαιμοπεταλιακά, είτε αντιπηκτικά είτε συνδυασμός των δύο αυτών κατηγοριών. Παρά την αποδεδειγμένη ασφάλειά τους, η λήψη των αντιθρομβωτικών παραγόντων, όταν απαιτούνται οδοντιατρικές χειρουργικές πράξεις ελάχιστης επέμβασης, αποτελεί μια δυσκολία για τους επεμβαίνοντες οδοντιάτρους.

Κατηγορίες Αντιθρομβωτικών φαρμάκων

Η ασπιρίνη σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες χρησιμοποιείται συχνότερα για την πρόληψη οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων¹. Τα αντιθρομβωτικά αποτελέσματά της είναι καλά εδραιωμένα, καθιστώντας την έναν από τους πιο συχνά συνταγογραφούμενους παράγοντες για την πρόληψη της αρτηριακής θρόμβωσης. Η ασπιρίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη ακετυλίωση και αδρανοποίηση του ενζύμου κυκλοοξυγενάση στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων η οποία μειώνει τη σύνθεση της TXA2 και παρεμποδίζει μόνιμα τη συσσώρευση αιμοπεταλίων καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του εν λόγω αιμοπεταλίου².

Οι αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂ στα αιμοπετάλια προλαμβάνουν την δέσμευση του ADP εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του συμπλέγματος GPIIb/IIIa και με αυτό τον τρόπο μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Τα τελευταία μπορούν να δρουν είτε αναστρέψιμα είτε μη αναστρέψιμα. Οι θειενοπυριδίνες περιλαμβάνουν την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη. Πρόκειται για προ-φάρμακα τα οποία όταν μεταβολίζονται στο ήπαρ μετατρέπονται σε ενεργούς μεταβολίτες που αναστέλλουν μη αναστρέψιμα τον υποδοχέα P2Y₁₂, ενώ η τικαγρελόρη δρα άμεσα, αλλά αναστέλλει τον υποδοχέα με αναστρέψιμο τρόπο.

Ο στόχος της από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας είναι να μειώνει την πήξη του αίματος σε ένα θεραπευτικό εύρος εντός του οποίου παρέχεται στον ασθενή κάποιου βαθμού προστασία από θρομβοεμβολικά επεισόδια². Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K(VKAs) είναι τα από του στόματος αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική για περισσότερο από μισό αιώνα. Είναι έμμεσα αντιπηκτικά και δρουν μειώνοντας τη σύνθεση λειτουργικών παραγόντων πήξης εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K, εμποδίζοντας έτσι πολλαπλά βήματα στον καταρράκτη πήξης³.

Όλα τα DOAC αποκλείουν σημαντικές προπηκτικές δραστηριότητες που εμπλέκονται στην δημιουργία θρόμβου ινικής, με άμεση αναστολή του παράγοντα Xa ή της θρομβίνης⁴. Η Νταμπιγκαντράνη δρα ως αναστρέψιμος αναστολέας τόσο της ελεύθερης όσο και της δεσμευμένης στο ινώδες θρομβίνης¹(παράγοντας IIa), το τελικό ένζυμο του καταρράκτη της πήξης που παράγει ινώδες και σχηματίζεται από την πρωτεολυτική διάσπαση της προθρομβίνης από τον παράγοντα Xa⁴. Έχει μικρό χρόνο έναρξης 0,5 με 4 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 12 με 14 ώρες⁵. Η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη και η εντοξαμπάνη μοιράζονται έναν κοινό τρόπο δράσης. Είναι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa. Δεσμεύονται αναστρέψιμα με την ενεργό θέση του και αποτρέπουν τη δημιουργία νέων μορίων θρομβίνης⁴. Είναι ταχείας δράσης αντιπηκτικά και δεν χρειάζονται εργαστηριακό έλεγχο για τη δράση τους. Η ριβαροξαμπάνη επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση της στο πλάσμα μέσα σε 2,5 με 4 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 5 με 9 ώρες και παραπάνω για τους ηλικιωμένους ασθενείς⁵. Η απιξαμπάνη επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση σε 1 με 3 ώρες μετά τη λήψη της¹ και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 12 ώρες⁵.

Το σύμπλεγμα ηπαρίνης-AT απενεργοποιεί έναν αριθμό ενζύμων πήξης, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα θρομβίνης (IIa) και παραγόντων Xa, IXa, XIa και XIIa⁶. Ο αντιθρομβωτικός μηχανισμός δράσης της ηπαρίνης εμφανίζεται με ενίσχυση της δράσης της αντιθρομβίνης III, ενός ενδογενούς αντιπηκτικού που αναστέλλει τη δράση του παράγοντα Xa, την θρομβίνη και άλλες πρωτεάσες σερίνης. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMW) είναι θραύσματα μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης που συνδέονται με την αντιθρομβίνη III αλλά κυρίως αναστέλλουν τον παράγοντα Xa³.

Χειρουργική Στόματος

Η χειρουργική στόματος αφορά είτε σε επεμβάσεις στα μαλακά μόρια, όπως είναι ο στοματικός βλεννογόνο ή τα ούλα, είτε σε επεμβάσεις στο υποκείμενο οστό είτε σε συνδυασμό των δύο⁷. Οδοντιατρικές επεμβάσεις χαμηλού κινδύνου, όπως απόξεση ριζών, αποκαταστάσεις που περιλαμβάνουν περιορισμένο χειρισμό μαλακών ιστών, εξαγωγές που δεν είναι χειρουργικά πολύπλοκες για λιγότερα από 3 δόντια, βιοψίες μαλακών ιστών, ενδοδοντικές επεμβάσεις, απλή τοποθέτηση εμφυτευμάτων, σταθερές και αφαιρούμενες οδοντοστοιχίες, στεφάνες και γέφυρες δεν απαιτούν αλλαγή στα αντιθρομβωτικά φάρμακα⁸. Η πιο συχνά πραγματοποιήσιμη χειρουργική πράξη είναι η απλή εξαγωγή δοντιού, δηλαδή η αφαίρεση ενός δοντιού με τη χρήση των εργαλείων μοχλού και οδοντάγρας. Αμέσως μετά την εξαγωγή δοντιού, εμφανίζεται αιμορραγία και το κενό φατνίο που περιείχε το δόντι γεμίζει με αίμα. Ο θρόμβος αίματος φράσσει τα κομμένα αγγεία και σταματά την αιμορραγία. Μέσα σε 2-3 ημέρες, μεγάλος αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων της άμυνας του οργανισμού μεταναστεύουν στο τραύμα προτού αρχίσει να σχηματίζεται νέος ιστός⁹. Ο συνδυασμός φλεγμονωδών κυττάρων, αγγειακών βλαστών και ανώριμων ινοβλαστών σχηματίζουν τον κοκκώδη ιστό⁷. Καθώς το σημείο της εξαγωγής αποστειρώνεται, ο κοκκιώδης ιστός αντικαθίσταται σταδιακά με μια προσωρινή μήτρα συνδετικού ιστού που είναι πλούσια σε ίνες και κύτταρα κολλαγόνου και αρχίζει η επούλωση⁷.

Η ταξινόμηση μιας αιμορραγίας που εμφανίζεται είναι σημαντική, καθώς έχει άμεσες κλινικές επιπτώσεις. Μπορεί να προκύπτει αμέσως μετά την εξαγωγή και χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής, μπορεί να εμφανιστεί 2 με 3 ώρες μετά τη διαδικασία ως αποτέλεσμα της διακοπής της αγγειοσυστολής και χαρακτηρίζεται ως αντιδραστική, και τέλος μπορεί να προκύπτει έως και 14 ημέρες μετά το χειρουργείο και τότε χαρακτηρίζεται ως δευτερογενής αιμορραγία. Οι αιμορραγίες μπορεί να ταξινομούνται επίσης ανάλογα με την περιοχή που επηρεάζουν. Έτσι χαρακτηρίζονται ως αιμορραγίες των μαλακών ιστών, του οστού και των αγγείων¹⁰. Παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια σχετικά με την ταξινόμηση της αιμορραγίας που προκύπτει μετά την εξαγωγή δοντιού. Μελέτες στη χειρουργική του στόματος ταξινομούν αυθαίρετα τη μετά την εξαγωγή αιμορραγία άλλες ανάλογα με το ποσό του αίματος που χάνεται και άλλες ανάλογα με τον χρόνο που απαιτείται για να σταματήσει η ροή του αίματος από το τραύμα, παράμετροι που είναι δύσκολο να υπολογιστούν με ακρίβεια και βασίζονται στην προσωπική εκτίμηση και κρίση του εκάστοτε επεμβαίνοντα¹¹. Το πιο συχνό σημείο στο

οποίο εμφανίζεται αιμορραγία είναι τα ούλα, ο πιο συχνός λόγος είναι η εξαγωγή δοντιού και ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου η λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων¹². Η εμφάνιση μιας μετεγχειρητικής αιμορραγίας οφείλεται σε ένα εκτεταμένο διεγχειρητικό τραύμα, κατά τους χειρισμούς του χειρουργού. Ακόμη η έλλειψη συμμόρφωσης του ασθενούς στις ιατρικές οδηγίες αλλά και η διαταραχή της επούλωσης του τραύματος με μηχανικό τρόπο όπως απομύζηση της περιοχής ή των αιμοστατικών μέσων επιφέρουν την επανέναρξη της αιμορραγίας. Η ύπαρξη φλεγμονής στην περιοχή όπως μια ενεργή περιοδοντική νόσος αποτελεί επίσης βασικό παράγοντα. Τέλος σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η επιλογή φαρμάκων με αντιθρομβωτική δράση για αναλγησία όπως είναι τα ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη καθώς και η μη ελεγχόμενη υπέρταση¹³. Ωστόσο, η αιμορραγία στη χειρουργική στόματος είναι υπερεκτιμημένη.

Αιμόσταση στην Χειρουργική Στόματος

Η πιο συχνή μέθοδος που χρησιμοποιείται για αιμόσταση της ενδοστοματικής αιμορραγίας είναι η τοπική συμπίεση. Αν αυτή η μέθοδος αποτύχει, μπορούν να εφαρμοστούν πρόσθετα τοπικά αιμοστατικά μέτρα όπως η συρραφή¹². Άλλα τοπικά αιμοστατικά μέσα είναι ο απορροφήσιμος σπόγγος ζελατίνης, ο σπόγγος κολλαγόνου, η θρομβίνη, η κυανοακρυλική κόλλα, η κόλλα ινώδους, διάφορα τοπικά αντινωδολυτικά διαλύματα όπως στοματικό διάλυμα τρανεξαμικού οξέος, το κερύ οστών, το αλγινικό ασβέστιο, αιμοστατικοί παράγοντες με βάση πολυσακχαρίτες και το ταννικό οξύ¹⁴.

Από τα πιο συχνά βοηθητικά μέσα για αιμόσταση είναι η κυτταρίνη και οι απορροφήσιμοι σπόγγοι κολλαγόνου οι οποίοι δρουν παρέχοντας μια μήτρα για την πρόσφυση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων⁸. Η γάζα οξειδωθείσας κυτταρίνης (Surgicel®) είναι είσης ευρέως χρησιμοποιούμενη. Είναι διαλυτή σε αλκαλικά διαλύματα, αλλά αδιάλυτη σε νερό ή όξινα διαλύματα. Ο τρόπος δράσης της δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά έχει περισσότερο μηχανικό αποτέλεσμα παρά επίδραση στο μηχανισμό πήξης¹⁵. Σε τοπική εφαρμογή απορροφά το αίμα, προάγει τον σχηματισμό ενός αιμοπεταλιακού θρόμβου και αργότερα ενός θρόμβου ινώδους. Το υλικό έχει μια σύσταση που μοιάζει με βαμβάκι και η επαφή της με την πληγή οδηγεί σε απελευθέρωση κυτταρικού οξέος και προκαλεί πτώση του τοπικού pH που οδηγεί σε αγγειοσυστολή¹⁶. Το κερύ των οστών αποτελείται από ένα μείγμα κεριού μέλισσας και

ένα μαλακό παράγοντα (παλμιτικός ισοπροπυλεστέρας). Η δράση του είναι καθαρά μηχανική και δεν έχει καμία απολύτως επίδραση στον μηχανισμό πήξης¹⁷. Το επιωματικό υλικό ινώδους είναι ένας φυσικός ή συνθετικός συνδυασμός αιμοστατικού παράγοντα και κόλλας ιστών που όχι μόνο έχει αιμοστατικές ιδιότητες, αλλά έχει και συγκολλητικές ιδιότητες και επίδραση στην αγγειογένεση και την επούλωση τραυμάτων. Αποτελούνται συνήθως από ινωδογόνο, παράγοντα σταθεροποίησης ινώδους, θρομβίνη και απροτινίνη¹⁷.

Οι αιμοστατικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν επίσης αντινωδολυτικούς παράγοντες, όπως το τρανεξαμικό οξύ (TXA). Το τρανεξαμικό οξύ είναι συνθετικό παράγωγο του αμινοξέος λυσίνη. Αναστέλλει την ινωδόλυση εμποδίζοντας τη δέσμευση του πλασμινογόνου στο ινώδες και την επακόλουθη ενεργοποίησή του σε πλασμίνη. Ο στοματικός βλεννογόνος είναι πλούσιος σε ενεργοποιητές του πλασμινογόνου και το σάλιο έχει σημαντική ινωδολυτική δραστηριότητα γι' αυτό το λόγο είναι χρήσιμο στην πρόληψη λύσης του θρόμβου μετά την εξαγωγή⁹. Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση των Moreno-Drada και συν. συνέκριναν τα αιμοστατικά αποτελέσματα του τρανεξαμικού οξέως έναντι ενός εικονικού φαρμάκου. Με δεδομένο ότι το εικονικό φάρμακο δεν έχει καποια επίδραση στη διαδικασία της αιμόστασης, το τρανεξαμικό οξύ έδειξε υπεροχή¹⁸.

Με στόχο την αποφυγή της διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε οδοντιατρικές πράξεις πολλοί ερευνητές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της χρήσης των τοπικών αιμοστατικών μέσων μεταξύ τους. Οι Blinder και συν. συνέκριναν την αιμόσταση μετά από εξαγωγές σε ασθενείς υπό βαρφαρίνη με τη χρήση διάφορων συνδυασμών τοπικών αιμοστατικών. Έτσι ανάμεσα στο συνδυασμό σπόγγων κολλαγόνου με ράμματα, το συνδυασμό σπόγγων κολλαγόνου με ράμματα και ταυτόχρονη λήψη τρανεξαμικού οξέος και το συνδυασμό κόλλας ινώδους, σπόγγου κολλαγόνου και ραμμάτων σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή κατέληξαν πως ο σπόγγος κολλαγόνου με συρραφή είναι επαρκής για την αιμόσταση σε αυτούς τους ασθενείς¹⁹. Οι Carter και συν. βρήκαν υπεροχή του τρανεξαμικού οξέος ως προς την κόλλα ινώδους²⁰ και Naamah Jacobs Weltman και συν. πως οι σπόγγους ζελατίνης φαίνεται να είναι ανώτεροι από την ιστοακρυλική κόλλα²¹. Ωστόσο οι ίδιοι όπως και οι Moreno-Drada και συν^{18,21} καταλήγουν πως οι διάφοροι τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους και είναι επαρκείς.

1.2 Παρόμοιες μελέτες που πραγματοποιούνται το θέμα

Με την αντιμετώπιση ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή και τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια εξαγωγών έχουν ασχοληθεί πλήθος ερευνητών, άλλοι με μεγάλο και άλλοι με μικρό αριθμό συμμετεχόντων σε έρευνες και ανασκοπήσεις.

Όσον αφορά στη λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων ομάδες ερευνητών όπως οι Morimoto²² και συν. και οι Hasegawa και συν. μελέτησαν εξαγωγές δοντιών σε ασθενείς υπό βαρφαρίνη με ή χωρίς τον συνδυασμό της με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακά στους οποίους εφάρμοσαν τοπικά αιμοστατικά μέσα και κατέγραψαν τα αποτελέσματα και τις αιμορραγίες που προέκυψαν. Ομοίως οι Inokoshi και συν. σε ηλικιωμένους ασθενείς, άνω των 68 ετών υπό διάφορα είδη αντιπηκτικής αγωγής²³.

Πολλές είναι και οι μελέτες που αφορούν στους ασθενείς που λαμβάνουν ως αντιθρομβωτική θεραπεία αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, απλή ή διπλή αγωγή. Ο Michael J. Wahl, στη μελέτη του με τίτλο Dental Surgery and Antiplatelet Agents: Bleed or Die ασχολήθηκε με μικρές επεμβάσεις στο στόμα σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το κύριο ερώτημα ήταν η απόφαση ενός κλινικού ιατρού για τη συνέχιση ή τη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για μια οδοντιατρική χειρουργική πράξη με ερώτημα το «αιμορραγώ ή πεθαίνω». Ο κίνδυνος θρομβωτικών επιπλοκών έπειτα από διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για οδοντιατρικές διαδικασίες, αν και μικρός ήταν προφανώς σημαντικός. Το συμπέρασμα της έρευνας η οποία αναφερόταν σε 1283 ασθενείς ήταν πως η συνέχιση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων θα οδηγήσει σε ένα (μη θανατηφόρο) πρόβλημα αιμορραγίας που απαιτεί περισσότερα από τα τοπικά μέτρα για αιμόσταση έναντι μιας μικρής, αλλά σημαντικής πιθανότητας η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας να οδηγήσει σε (πιθανώς θανατηφόρα) θρομβοεμβολική επιπλοκή²⁴. Παρόμοια μελέτη με τίτλο Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy πραγματοποίησαν οι Buhatem και συν. που σύγκριναν τις αιμορραγικές επιπλοκές ανάμεσα σε ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και σε ασθενείς που δεν λάμβαναν κάποιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα²⁵. Σε ανάλογα αποτελέσματα κατέληξαν και οι Bajkin και συν. στην έρευνά τους με τίτλο Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual

antiplatelet treatment²⁶, οι Olmos-Carrasco στην μελέτη Hemorrhagic complications of dental extractions in 181 patients undergoing double antiplatelet therapy²⁷, οι Lillis και συν. με τίτλο Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment²⁸. Οι Krishnan και συν στην έρευνα με τίτλο Exodontia and Antiplatelet Therapy μελέτησαν με παρόμοιο τρόπο την εξέλιξη αιμορραγιών, μόνο που σε αυτή την περίπτωση είχαν και μια ομάδα μελέτης στην οποία αποφάσισαν να διακόψουν προσωρινά τη λήψη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, χωρίς ωστόσο να καταλήξουν πως η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής προλαμβάνει μια σημαντική αιμορραγία²⁹. Οι Brennan και συν στην έρευνα με τίτλο Aspirin Use and Post-operative Bleeding from Dental Extractions ασχολήθηκαν με τους ασθενείς υπό ασπιρίνη³⁰ καταλήγοντας σε παρόμοια συμπεράσματα. Μάλιστα, υπάρχουν αρκετές μεταanalύσεις πάνω στο συγκεκριμένο ερώτημα, όπως η μετανάλυση δέκα μελετών των Lin Li και συν. με τίτλο Dental management of patient with dual antiplatelet therapy: a meta-analysis, που έδειξε ότι ο κίνδυνος μετεγχειρητικής αιμορραγίας με συνεχιζόμενη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αν και παρουσίασε σημαντική αύξηση μπορεί να ελεγχθεί με τη χρήση αυξημένων τοπικών αιμοστατικών μέσων και ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του μετεγχειρητικού ρυθμού αιμορραγίας και των διαφορετικών οδοντιατρικών επεμβάσεων³¹. Ανάλογα ήταν τα συμπεράσματα της έρευνας των Napeñas και συν με τίτλο Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy³².

Όσον αφορά στην αντιπηκτική θεραπεία, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει απασχολήσει η λήψη ανταγωνιστών της βιταμίνης K, φάρμακα που είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα από μεγάλο αριθμό ασθενών. Σε μία ανασκόπηση των Wahl και συν που μελέτησαν τα περιστατικά επικίνδυνων για τη ζωή αιμορραγιών σε ασθενείς υπό βαρφαρίνη που υποβάλλονταν σε χειρουργεία στο στόμα κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι αιμορραγίες αυτές ήταν ελάχιστες και εύκολα ελεγχόμενες με τη χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων, και πως η διακοπή της βαρφαρίνης οδήγησε σε ελάχιστες περιπτώσεις ακόμα και στο θάνατο λόγω θρομβοεμβολικού επεισοδίου³³. Οι πιο πολλές έρευνες που αφορούσαν εξαγωγές δοντιών χωρίς τη διακοπή της βαρφαρίνης έγιναν με το INR των ασθενών να παραμένει εντός θεραπευτικού εύρους ή σε περίπτωση που αυτό ήταν πιο χαμηλό υπήρχε μεγάλη προσοχή και παρακολούθηση από τους επεμβαίνοντες όπως στη μελέτη των Febbo και συν στην οποία ενεπλάκησαν 439 ασθενείς υπό βαρφαρίνη³⁴, των Persac και συν³⁵ σε 200 ασθενείς, των Salam και

συν. σε 150 ασθενείς³⁶, και άλλων όπως των Dudek και συν.³⁷, των Al-Mubarak και συν.³⁸, καθώς και των Devani και συν.³⁹. Ερωτήματα υπάρχουν και στη σκοπιμότητα τροποποίησης της αγωγής είτε με διακοπή είτε με αλλαγή της σε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Τέτοιες μελέτες όπως των των Bajkin και συν.⁴⁰, των Lee και συν.⁴¹ και των Erden και συν σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα που λάμβαναν βαρφαρίνη και πριν τις εξαγωγές έγινε αλλαγή της θεραπείας τους σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους⁴² συμπεραίνουν πως η συνέχιση της θεραπείας με βαρφαρίνη τη στιγμή της εξαγωγής μειώνει τη συνολική ποσότητα αιμορραγίας σε σύγκριση με τη θεραπεία γεφύρωσης στους ασθενείς αυτούς. Με ανάλογο τρόπο οι Pettinger και συν.⁴³ έδειξαν πως η θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (LMWH), ήταν περιττή σε όλες τις περιπτώσεις 31 ασθενών που εξετάστηκαν. Ακόμη είχε ως αποτέλεσμα κόστος που ξεπερνούσε τα 600\$ ανά εξαγωγή δοντιού.

Επίσης, έχουν μελετηθεί τα απευθείας δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά. Σε μετανάλυση των Lanau και συν. τα DOACs αποδείχτηκαν ασφαλή για τις οδοντιατρικές πράξεις και οι αιμορραγίες που προκύπτουν είναι εύκολα αντιμετωπίσιμες⁴⁴. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και στην πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη στην των Hiroshi και συν. σε 145 ασθενείς⁴⁵ οι οποίοι λάμβαναν ριβαροξαμπάνη, νταμπιγκατράνη ή βαρφαρίνη. Έπειτα από σύγκριση τους με μια υγιή ομάδα φάνηκε μια μικρή αύξηση των αιμορραγιών στους ασθενείς υπό ριβαροξαμπάνη σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν κάποια θεραπεία, χωρίς όμως τα ποσοστά να διαφέρουν σημαντικά στις ομάδες των άλλων αντιπηκτικών και να απαιτείται η διακοπή του. Σε παρόμοια μελέτη οι Zeeni και συν μελέτησαν 111 ασθενείς υπό DOACs και κατέληξαν πως ανεξάρτητα με το είδος της οδοντιατρικής χειρουργικής πράξης η συνέχιση της αγωγής δεν οδηγεί σε σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια⁴⁶. Για την καλύτερη διαχείριση αυτών των ασθενών προτείνεται από τον ACCP είτε η κανονική χορήγηση της δόσης είτε η παράληψη της ημερήσιας δόσης του DOAC, είτε η πραγματοποίηση της οδοντιατρικής θεραπείας όσο το δυνατόν πιο καθυστερημένα έπειτα από την τελευταία δόση των DOAC είτε η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής προσωρινά για 1-2 ημέρες⁴⁷. Σύμφωνα με τους Miclotte και συν. η παράλειψη της πρωινής δόσης των OAC προλαμβάνει την υπερβολική αιμορραγία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και νωρίς μετά τη διαδικασία. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καθυστερημένης αιμορραγίας⁴⁸, κίνδυνο τον οποίο διατρέχουν και οι ασθενείς στη μελέτη των Breik και συν.⁴⁹. Σχετικά με το ποιο

αντιπηκτικό φάρμακο προκαλεί τις περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές οι Inokoshi και συν.²³ καθώς και οι Brennan και συν.⁵⁰. κατέληξαν πως στη ριβαροξαμπάνη εμφανίζονται τα περισσότερα περιστατικά. Ακολουθούν η απιξαμπάνη και η βαρφαρίνη, χωρίς όμως να απαιτείται η τροποποίηση της δόσης τους για μεγαλύτερη προστασία. Σε διαφορετικό συμπέρασμα πως η λήψη βαρφαρίνης προκαλεί περισσότερες επιπλοκές χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικές καταλήγουν η μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε από το Hua και συν.⁵¹ και περιελάμβανε οχτώ μελέτες καθώς και αυτή των Manfredini και συν.⁵².

Δεν είναι σπάνια και η ταυτόχρονη λήψη αντιαμοπεταλλικής και αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εξαγωγές δοντιών. Οι Lu και συν. μελέτησαν ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό αντιπηκτικής αγωγής με ασπιρίνη και υποβλήθηκαν σε απλές εξαγωγές δοντιών με ασφάλεια χωρίς να διακόψουν καμία θεραπεία, εφόσον το INR σε περίπτωση λήψης βαρφαρίνης ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους και εφόσον χρησιμοποιήθηκαν μέτρα τοπικής αιμόστασης⁵³.

Οι Gaballah και συν. σε ερωτηματολόγιο σχετικά με τη διαχείριση των οδοντιατρικών ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή σε 502 οδοντιάτρους οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα πως ένα μικρό ποσοστό (5,9 %) αυτών που ερωτήθηκαν έδειξαν ικανοποιητική γνώση γύρω από τα φάρμακα αυτά. Το γεγονός αυτό κάνει αναγκαία την ενημέρωση για σωστή αντιμετώπιση με βάση τα επιστημονικά δεδομένα των ασθενών αυτών⁵⁴.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση και η αξιολόγηση των αιμορραγικών επιπλοκών που προκύπτουν έπειτα από απλές εξαγωγές δοντιών σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε είδος αντιθρομβωτικής αγωγής και δεν έχουν διακόψει ή τροποποιήσει τη δόση των φαρμάκων τους κατά τη διάρκεια της οδοντιατρικής πράξης. Τα αποτελέσματά της θα οδηγήσουν στην καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών που βρίσκονται υπό αντιθρομβωτική αγωγή και θα περιορίσουν την ανάγκη για διακοπή ή τροποποίηση της.

2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού

Όλοι οι συμμετέχοντες διάβασαν, κατάλαβαν, αποδέχτηκαν και υπέγραψαν ειδικό έντυπο συγκατάθεσης με γραπτή ενημέρωση και συμφωνία συναίνεσης. Ακόμη η έρευνα έχει λάβει έγκριση από την Δεοντολογική Επιτροπή της Οδοντιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης για χρήση των πληροφοριών των ιατρικών ιστορικών των ασθενών που καταγράφηκαν.

Κριτήρια ένταξης:

α) Ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλές εξαγωγές δοντιών, δηλαδή εξαγωγές που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των εργαλείων μοχλού και οδοντάγρας, χωρίς την ανάγκη για αναπέταση κρημνού ή τομής οστού και οι οποίοι λάμβαναν έστω και ένα είδος αντιθρομβωτικής αγωγής.

Κριτήρια Αποκλεισμού:

α) Χειρουργικές εξαγωγές δοντιών, δηλαδή εξαγωγές που απαιτούν την αναπέταση κρημνού και οστεοτομίας, είτε αυτές προβλεπόταν από την αρχή είτε αυτές πρόκυπταν στην πορεία της διαδικασίας της απλής εξαγωγής.

β) Εξαγωγές δοντιών σε ασθενείς που είτε μόνοι τους, είτε ύστερα από σύσταση του θεράποντος ιατρού τους διέκοψαν προσωρινά τη λήψη της αντιθρομβωτικής αγωγής στην οποία βρίσκονταν.

γ) Ασθενείς με ιστορικό διαταραχής της πήξης του αίματος η οποία δε σχετίζεται με τη λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων (ηπατικές δυσλειτουργίες, αιμορροφιλία, νόσο του von Willebrand, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη του αίματος).

δ) Πολλαπλές εξαγωγές (>5 δόντια στην ίδια συνεδρία) που συνήθως αποτελούν παραπομπή από νοσοκομείο, αφορούν σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν άμεσα σε κάποιο χειρουργείο και πραγματοποιούνται υπό την επίβλεψη του θεράποντος ιατρού.

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Η παρούσα μελέτη αποτελεί κλινική αναδρομική μελέτη κατά την οποία ελέγχθηκαν οι φάκελοι όλων των ασθενών που προσήλθαν στη μεταπτυχιακή κλινική του Εργαστηρίου Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας του Τμήματος Οδοντιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης από το έτος 2011 έως και το έτος 2022. Οι εν λόγω ασθενείς υποβλήθηκαν σε απλές εξαγωγές δοντιών, δηλαδή εξαγωγές που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση μοχλού και οδοντάγρας, χωρίς την ανάγκη για αναπέταση κρημνού ή τομής οστού. Από το σύνολο των ασθενών καταγράφηκαν αυτοί που βρίσκονταν κάτω από οποιοδήποτε είδος αντιθρομβωτικής αγωγής.

Τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν από τα αρχεία των ασθενών με δομημένη μορφή και περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο, το ιατρικό αναμνηστικό και τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβανε ο καθένας. Επιπλέον, τα δεδομένα περιείχαν τον τύπο της οδοντιατρικής επέμβασης που πραγματοποιήθηκε σε κάθε ασθενή, το αίτιο που οδήγησε στην κάθε οδοντιατρική επέμβαση (αυτά ήταν εξαγωγές λόγω περιοδοντικής νόσου, εκτεταμένου τερηδονισμού, κατάγματος του δοντιού ή εξαγωγές για την ανάγκη πραγματοποίησης προσθετικών εργασιών), το δόντι που εξήχθη, τη χρήση των εργαλείων και των τοπικών αιμοστατικών μέσων που χρησιμοποιήθηκαν, τις οδηγίες που δόθηκαν μετεγχειρητικά και την πορεία της επούλωσης του τραύματος έπειτα από τον ενδεδειγμένο επανέλεγχο.

Οι ασθενείς που προσήλθαν για την εξαγωγή των δοντιών τους αντιμετωπίστηκαν τις πρωινές ώρες από προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς επεμβαίνοντες φοιτητές. Πριν αρχίσει η οποιαδήποτε πράξη πραγματοποιήθηκε η ενδεδειγμένη λήψη ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού.

Για τις εξαγωγές που αφορούσαν στα οπίσθια δόντια της κάτω γνάθου χρησιμοποιήθηκε για την τοπική αναισθησία του κάτω φατνιακού νεύρου το αναισθητικό μεπιβακαΐνη 3%, χωρίς περιεκτικότητα αγγειοσυσπαστικής ουσίας και το αναισθητικό λιδοκαΐνη 2% με 1:80.000 αδρεναλίνη, για την πραγματοποίηση τοπικών δι' εμποτίσεως αναισθησιών, όταν οι εξαγωγές αφορούσαν στα υπόλοιπα δόντια. Ο μέσος όρος των εξαχθέντων δοντιών δεν ξεπερνούσαν τα 5 δόντια ανά συνεδρία σε κάθε ασθενή. Μετά το πέρας των εξαγωγών ακολουθήθηκε συγκεκριμένο πρωτόκολλο αντιμετώπισης του τραύματος που προέκυπτε το οποίο μπορεί να άλλαζε ανάλογα με το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Στην περίπτωση ασθενών με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό, όσον αφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή, η μετεγχειρητική αντιμετώπιση που πραγματοποιείται στην κλινική περιλαμβάνει μια συγκεκριμένη σειρά βημάτων. Αρχικά, γίνεται προσεκτικός καθαρισμός του φατνίου, με απομάκρυνση, αν υπάρχει, οποιουδήποτε φλεγμονώδους ιστού, κυρίως σε περιπτώσεις δοντιών με προχωρημένη περιοδοντική νόσο ή οξεία φλεγμονή, όπως η ύπαρξη αποστήματος. Παράλληλα, τα φατνία ελέγχονται για οξυαιχμες οστικές ακίδες, ώστε το τραύμα να είναι καθαρό και απαλλαγμένο από την παρουσία ξένων σωμάτων μέσα σε αυτό. Στη συνέχεια, για την επίτευξη της αιμόστασης σε ένα αρχικό στάδιο γίνεται συμπλησίαση των οστικών τοιχωμάτων των φατνίων και των χειλών του τραύματος, με άσκηση ισχυρής δακτυλικής πίεσης από τον επεμβαίνοντα. Ακολούθως, γίνεται πιεστικός πωματισμός με δήξη επί αποστειρωμένης γάζας στην περιοχή του τραύματος για 30 λεπτά μέχρι την επιβεβαιωμένη αιμόσταση. Πριν την απομάκρυνση του ασθενούς από το χώρο της κλινικής δίνονται οι ανάλογες οδηγίες, τονίζοντας τη σημασία της ακριβούς τήρησής τους. Οι οδηγίες αυτές παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Συστήνεται η αποφυγή της μάσησης τροφής από την περιοχή του τραύματος, καθώς και η προτίμηση σε υγρές, μαλακές και χλιαρές τροφές για τις δύο πρώτες μέρες μετά το χειρουργείο.
Αποφυγή του καπνίσματος για τουλάχιστον την πρώτη ημέρα μετά το χειρουργείο.
Αποφυγή στοματοπλύσεων καθώς και απομύζησης της περιοχής του τραύματος, για να μην γίνει αποκόλληση του σχηματισμένου θρόμβου ή απομάκρυνση των τοπικών αιμοστατικών μέσων(σε περίπτωση που αυτά χρησιμοποιήθηκαν).
Αποφυγή της λήψης των Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων για αναλγησία. Γίνεται σύσταση για χρήση παρακεταμόλης ή παρακεταμόλης σε συνδυασμό με κωδεΐνη σε περίπτωση πόνου.
Ενημέρωση του ασθενούς για πιθανότητα παρουσίας μικρής ποσότητας αίματος στο σάλιο τους τις πρώτες δύο ημέρες. Αν ο ασθενής αντιληφθεί μια πιο έντονη αιμορραγία, υπάρχει η δυνατότητα τηλεφωνικής επικοινωνίας με τον κάθε επεμβαίνοντα.
Αποφυγή της σωματικής δραστηριότητας, όπως έντονη γυμναστική, άρση βάρους και απότομων επικύψεων, τουλάχιστον για τις δύο πρώτες ημέρες μετά την εξαγωγή.
Προσοχή κατά την εφαρμογή της στοματικής υγιεινής για τις πρώτες μέρες, ώστε να μην τραυματιστεί περαιτέρω η περιοχή.
Κλινική αξιολόγηση της επούλωσης του τραύματος περίπου επτά ημέρες μετά και έλεγχος της περιοχής, μαζί με αφαίρεση των ραμμάτων ή άλλων αιμοστατικών μέσων (αν αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί).

Στην περίπτωση των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη και λάμβαναν κάποιο είδος αντιθρομβωτικής αγωγής ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία, με τη διαφορά ότι στο τέλος εφαρμόστηκαν στην περιοχή του τραύματος, που προέκυψε αυξημένα τοπικά αιμοστατικά από τον επεμβαίνοντα. Τα τοπικά αιμοστατικά μέσα που χρησιμοποιήθηκαν από την ομάδα διερεύνησης ήταν η γάζα οξυδωθείσας κυτταρίνης η οποία συρράφθηκε επί του τραύματος με την τεχνική δίκην 8. Το πρωτόκολλο μεταβάλλεται σε μικρό βαθμό και σχετίζεται με το είδος της αγωγής που λαμβάνει ο

εκάστοτε ασθενής. Αναλυτικότερα οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στην έρευνα μας αντιμετωπίστηκαν με βάση τα εξής πρωτόκολλα:

Αντιαιμοπεταλλιακή Αγωγή: Αντιμετώπιση

Το πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών που λάμβαναν κάποιο είδος αντιαιμοπεταλλικής αγωγής (μονή αντιαιμοπεταλλιακή αγωγή ή ταυτόχρονη λήψη διπλής αντιαιμοπεταλλικής αγωγής) ήταν το εξής:

α) Ενδελεχής λήψη πλήρους ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού με καταγραφή των φαρμάκων και των αιτιών για τις οποίες γίνεται η λήψη τους. Σε περίπτωση που αυτό δεν μπορούσε να γίνει με ακρίβεια από τον ασθενή, υπήρχε επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό που είχε χορηγήσει την αγωγή.

β) Σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μόνο Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ ASA (Salospir) οι εξαγωγές έγιναν χωρίς την διακοπή του φαρμάκου. Μετά το πέρας της διαδικασίας η αντιμετώπιση ήταν ίδια με αυτή των ασθενών με ελεύθερο ιστορικό, που έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, με ιδιαίτερη έμφαση στις οδηγίες που έπρεπε να ακολουθήσει ο ασθενής. Οι τελευταίες περιελάμβαναν τη δήξη αποστειρωμένης γάζας για μισή ώρα, την αποφυγή μάσησης τροφής στην περιοχή, την αποφυγή κατανάλωσης ζεστής τροφής και ποτών, την αποφυγή απομύζησης του τραύματος ή των ραμμάτων αν αυτά είχαν τοποθετηθεί και της έντονης σωματικής άσκησης για τις επόμενες μέρες.

γ) Σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν απλή αντιαιμοπεταλλική αγωγή (με Κλοπιδογρέλη, Τικαγρελόρη ή Πρασουγρέλη) εκτός ASA καθώς και σε αυτούς που λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλλική αγωγή οι εξαγωγές πραγματοποιήθηκαν χωρίς καμία διακοπή των φαρμάκων. Αμέσως μετά ακολούθησε τοποθέτηση αυξημένων αιμοστατικών μέσων με συρραφή της γάζας οξυδωθείσας κυταρίνης και δόθηκαν οδηγίες στους ασθενείς με ιδιαίτερη έμφαση στην ανάγκη για τη σωστή τήρηση τους.

δ) Οι εξαγωγές που πραγματοποιήθηκαν στον κάθε ασθενή ήταν μέχρι 3 σε κάθε συνεδρία. Οι ώρες της ημέρας ήταν οι πρώτες πρωινές, ώστε σε περίπτωση εμφάνισης κάποιας αιμορραγικής επιπλοκής, να αντιμετωπιζόταν κατά τη διάρκεια της ημέρας.

ε) Έγινε χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων με αποφυγή ωστόσο των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών.

στ) Έγινε παρακολούθηση του ασθενή με παραμονή του στο χώρο της κλινικής από τη στιγμή που τελείωσε η διαδικασία μέχρι και τη στιγμή της πλήρους πρωτογενούς αιμόστασης. Αμέσως μετά από την απομάκρυνση των ασθενών από το χώρο υπήρχε τηλεφωνική επικοινωνία με τον επεμβαίνοντα.

Αντιπηκτική Αγωγή: Αντιμετώπιση

Το πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή ήταν το εξής:

α) Ενδεδειγμένη λήψη πλήρους ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού με καταγραφή των φαρμάκων καθώς και των αιτιών για τις οποίες γίνεται η λήψη τους.

β) Στους ασθενείς οι εξαγωγές έγιναν χωρίς την διακοπή του φαρμάκου. Μετά το πέρας της διαδικασίας ακολούθησε τοποθέτηση αυξημένων αιμοστατικών μέσων με συρραφή γάζας οξυδωθείσας κυταρίνης με ραφή δίκην 8 και δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στις οδηγίες που έπρεπε να ακολουθήσει ο ασθενής. Οι οδηγίες περιλάμβαναν την δόση αποστειρωμένης γάζας για μισή ώρα, την αποφυγή μάζησης τροφής από την περιοχή, την αποφυγή κατανάλωσης ζεστής τροφής και ποτών, την αποφυγή απομύζησης του τραύματος ή των ραμμάτων, αν αυτά είχαν τοποθετηθεί και την αποφυγή της έντονης σωματικής άσκησης για τις επόμενες μέρες.

γ) Στους ασθενείς που λάμβαναν κάποιο παράγωγο της κουμαρόλης ζητήθηκε η προσκόμιση εξέτασης INR των τελευταίων 72 ωρών. Για την πραγματοποίηση των εξαγωγών χωρίς τροποποίηση της αγωγής τους αυτό έπρεπε να ήταν μεταξύ του θεραπευτικού ορίου 2 με 3,5.

δ) Οι εξαγωγές που πραγματοποιήθηκαν στο κάθε ασθενή ήταν μέχρι 3 σε κάθε συνεδρία. Οι ώρες της ημέρας ήταν οι πρώτες πρωινές, έτσι ώστε σε περίπτωση εμφάνισης κάποιας αιμορραγικής επιπλοκής να μπορούσε να αντιμετωπιστεί άμεσα.

ε) δε γίνεται χορήγηση ΜΣΑΦ και μετρονιδαζόλης

2.4 Ορισμοί

Ανεξάρτητες μεταβλητές

Δημογραφικά στοιχεία: Ηλικία και Φύλο των συμμετεχόντων ασθενών.

Είδος αντιθρομβωτικής αγωγής: Ανάλογα με το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής που λάμβανε ο κάθε ασθενής χωρίστηκαν σε αυτούς υπό απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη), διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, ασπιρίνη και τικαγρελόρη), αντιπηκτική αγωγή (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) και υπό ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής.

Συνολικός αριθμός δοντιών που εξήχθησαν: Ο συνολικός αριθμός των εξαχθέντων δοντιών στους ασθενείς που λάμβαναν τις διάφορες κατηγορίες αντιθρομβωτικών φαρμάκων κατά τα έτη 2011 με 2022.

Μέσος όρος αριθμού δοντιών που εξήχθησαν ανα συνεδρία : Προκύπτει από τον συνολικό αριθμό των δοντιών που εξήχθησαν σε κάθε ασθενή και τον αριθμό των συνεδριών κατά τις οποίες πραγματοποιήθηκαν αυτές οι εξαγωγές. Ο μέγιστος αριθμός δοντιών που εξήχθησαν σε κάθε συνεδρία σε κάθε ένα ασθενή υπό αντιθρομβωτική αγωγή ορίστηκε μέχρι 3 δόντια.

Εξαρτημένη μεταβλητή

Αιμορραγικές επιπλοκές: Οι αιμορραγικές επιπλοκές καθορίστηκαν με βάση την κλίμακα Barc, που προτείνεται από τους Lillis και συν¹¹ και φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Barc 0: Καθόλου αιμορραγία

Barc 1: Ελάχιστη αιμορραγία

- Πρόκειται για την άμεση μετεγχειρητική αιμορραγία που προκύπτει από το φατνίο του δοντιού που εξάχθηκε και μπορεί να περιοριστεί με μία πρώτη προσπάθεια, ύστερα από άσκηση πίεσης ή με τη χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων που είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα σε μία οδοντιατρική κλινική όπως είναι τα ράμματα, οι γάζες οξυδωθείσας κυτταρίνης ή οι σπόγγοι κολλαγόνου.

ή

- Πρόκειται για ήπια αιμορραγία από το φατνίο μετά την εξαγωγή (σάλιο με χρωματισμό αίματος) ύστερα από την έξοδο του ασθενούς από το οδοντιατρικό περιβάλλον. Δεν χρειάζεται ειδική παρέμβαση για να περιοριστεί. Μπορεί να σταματήσει μόνη της ύστερα από απλή πίεση με γάζα για κάποια λεπτά ή σε περίπτωση που ο ασθενής αναζητήσει οδοντιατρική ή ιατρική φροντίδα χρειάζεται μόνο επιβεβαίωση και όχι κάποια ειδική παρέμβαση.

Barc 2: Κλινικά Σημαντική

- Επίμονη άμεση αιμορραγία από το φατνίο του δοντιού που εξάχθηκε η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί με την πρώτη προσπάθεια με τοπικά αιμοστατικά μέτρα σε πρωτοβάθμια οδοντιατρική αντιμετώπιση. Για την αντιμετώπισή της χρειάζεται αξιολόγηση ή διαχείριση σε δευτεροβάθμια ή εξειδικευμένη υγειονομική μονάδα. Δεν πληροί τα κριτήρια για μια απειλητική για τη ζωή αιμορραγία

ή

- Οποιοδήποτε κλινικά εμφανές σημάδι επαναλαμβανόμενης επιθετικής αιμορραγίας μετά την εξαγωγή, σχηματισμός «θρόμβου μορφής ήπατος (liver clot)», μεγάλη εκχύμωση προσώπου ή επίμονη επιθετική ροή που συνεχίζεται για περισσότερες από 12 ώρες και απαιτεί παρέμβαση από επαγγελματία υγείας για να ελεγχθεί. Δεν πληροί τα κριτήρια για απειλητική για τη ζωή αιμορραγία

Barc 3 : Απειλητικό για τη ζωή

- Οποιαδήποτε άμεση ή όψιμη αιμορραγική επιπλοκή μετά την εξαγωγή με κλινικά, εργαστηριακά ή/και απεικονιστικά ευρήματα σε ειδική υγειονομική μονάδα, όπως η πτώση αιμοσφαιρίνης 3 έως < 5 g/dL.
- Αιμορραγία με πτώση αιμοσφαιρίνης ≥ 5 g/dL ή αιμορραγία που απαιτεί ενδοφλέβιους αγγειοδραστικούς παράγοντες ή αιμορραγία που απαιτεί χειρουργική επέμβαση για τον περιορισμό της.

Barc 4: Δε συναντάται στη χειρουργική στόματος

Barc 5: Θανάσιμη αιμορραγία

2.5 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό πρόγραμμα SPSS v.20 για λογισμικό Windows.

Η περιγραφική στατιστική των ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις της κεντρικής τάσης και της διασποράς (μέσος όρος και τυπική απόκλιση), ενώ των ποιοτικών μεταβλητών με αναφορά των απολύτων και ποσοστιαίων σχετικών συχνοτήτων.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών

Για τον σχεδιασμό της μελέτης πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανασκόπηση φακέλων ασθενών που προσήλθαν στην Οδοντιατρική σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Οι φάκελοι καταγράφηκαν στην μεταπτυχιακή κλινική της Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής από το έτος 2011 μέχρι και το 2022. Από το σύνολο καταγράφηκαν οι φάκελοι όσων λάμβαναν έστω και ένα αντιθρομβωτικό φάρμακο. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς που καταγράφηκαν πραγματοποιήθηκαν απλές εξαγωγές δοντιών. Ο συνολικός αριθμός τους έπειτα από την ένταξη ή τον αποκλεισμό τους με βάση τα κριτήρια της μελέτης ήταν 579.

Η κατανομή φύλου ήταν 402 (69,4 %) άντρες και 177 (30,5%) γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 66,3 έτη. Ανάλογα με τις ηλικιακές ομάδες υπήρχαν 9 άτομα ηλικίας 30-39 ετών, 32 άτομα ηλικίας 40-49 ετών, 106 άτομα ηλικίας 50-59 ετών, 195 άτομα ηλικίας 60-69 ετών, 186 άτομα ηλικίας 70-79 ετών, 49 άτομα ηλικίας 80-89 ετών και 2 άτομα ηλικίας 90-94 ετών.

Έγιναν συνολικά 2.107 εξαγωγές δοντιών σε 1.025 συνεδρίες που κατά μέσο όρο αναλογούν σε 1,96 δόντια άνα συνεδρία.

Ανάλογα με το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής οι ασθενείς χωρίζονται σε α) αυτούς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, β) αυτούς υπό αντιπηκτική αγωγή και γ) αυτούς υπό ταυτόχρονη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή.

Οι ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι συνολικά 373 άτομα. Υπήρχαν 263 ασθενείς υπό απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (92 υπό ASA, 155 υπό Κλοπιδογρέλη, 2 υπό πρασουγρέλη, 1 υπό Τικλοπιδίνη και 13 υπό τριφλουζάλη) και 123 ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (109 υπό ASA+ Κλοπιδογρέλη, 11 ASA+ τικαγρελόρη και 3 υπό ASA και πρασουγρέλη). Η κλοπιδογρέλη ήταν η πιο συχνά συνταγογραφούμενος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας στην ομάδα αυτή. Όλοι αυτοί οι ασθενείς έλαβαν δόση 75 mg.

Οι ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ήταν συνολικά 172 (76 υπό ασενοκουμαρόλη, 37 υπό Ριβαροξαμπάνη, 13 υπό Απιξαμπάνη, 26 υπό Νταμπιγκαντράνη και 20 υπό ηπαρίνη),

Οι ασθενείς υπό ταυτόχρονη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή ήταν συνολικά 21 (10 υπό ASA και ασενοκουμαρόλη, 4 υπό ASA και ριβαροξαμπάνη, 2 υπό ASA και Νταμπιγκατράνη, 2 υπό ASA και ηπαρίνη, 2 υπό κλοπιδογρέλη και ασενοκουμαρόλη, 1 υπό κλοπιδογρέλη και ηπαρίνη).

Τα χαρακτηριστικά του δείγματος φαίνονται στον πίνακα:

	Μονή Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή n=262	Διπλή Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή n=123	Αντιπηκτική Αγωγή n=173	Ταυτόχρονη Αντιαιμοπεταλιακή και Αντιπηκτική Αγωγή n=21
Φύλο	Άντρες n=179 Γυναίκες n=83	Άντρες n=105 Γυναίκες n=18	Άντρες n=101 Γυναίκες n=72	Άντρες n=17 Γυναίκες n=4
Ηλικία (μέσος όρος)	67,2 έτη	64,7 έτη	66,0 έτη	67,2 έτη
Κατηγορία Φαρμάκου	Ασπιρίνη n=92 Κλοπιδογρέλη n=155 Τικλοπιδίνη n=1 Πρασουγρέλη n=2 Τριφλουζάλη n=13	Ασπιρίνη+ Κλοπιδογρέλη n=109 Ασπιρίνη+ Τικαγρελόρη n=11 ASA+πρασουγρέλη n=3	Ασενοκουμαρόλη n=76 Ριβαροξαμπάνη n=37 Απιξαμπάνη n=13 Νταμπιγκατράνη n=26 Ηπαρίνες M.M.B n=20	ASA+ ασενοκουμαρόλη n=10 ASA+ ριβαροξαμπάνη n=4 ASA+ Νταμπιγκατράνη n=2 ASA+ Ηπαρίνη n=2 Κλοπιδογρέλη+ασενο κουμαρόλη n=2 Κλοπιδογρέλη+ Ηπαρίνη n=1

Συνολικός Αριθμός Εξαχθέντων Δοντιών	Ασπιρίνη n=288 Κλοπιδογρέλη n=590 Τικλοπιδίνη n=1 Πρασουγρέλη n=6 Τριφλουζάλη n=58	Ασπιρίνη+ Κλοπιδογρέλη n=485 Ασπιρίνη+ Τικαγρελόρη n=32 ASA+πρασουγρέλη n=11	Ασενοκουμαρόλη n= 247 Ριβαροξαμπάνη n=129 Απιξαμπάνη n=37 Νταμπιγκατράνη n=49 Ηπαρίνες M.M.B n=83	ASA+ ασενοκουμαρόλη n=64 ASA+ ριβαροξαμπάνη n=12 ASA+ Νταμπιγκατράνη n=2 ASA+ Ηπαρίνη n=6 Κλοπιδογρέλη+ ασενοκουμαρόλη n=6 Κλοπιδογρέλη+ Ηπαρίνη n=1
Μέσος Όρος Εξαχθέντων Δοντιών σε Κάθε Συνεδρία	Ασπιρίνη n=1,98 Κλοπιδογρέλη n=2,05 Τικλοπιδίνη n=1 Πρασουγρέλη n=2 Τριφλουζάλη n=2,23	Ασπιρίνη+ Κλοπιδογρέλη n=2,22 Ασπιρίνη+ Τικαγρελόρη n=1,77 ASA+πρασουγρέλη n=1,83	Ασενοκουμαρόλη n= 1,92 Ριβαροξαμπάνη n=2,04 Απιξαμπάνη n=1,76 Νταμπιγκατράνη n=1,53 Ηπαρίνες M.M.B n=2,24	ASA+ ασενοκουμαρόλη n=2,56 ASA+ ριβαροξαμπάνη n=2 ASA+ Νταμπιγκατράνη n=1 ASA+ Ηπαρίνη n=2 Κλοπιδογρέλη+ ασενοκουμαρόλη n=2 Κλοπιδογρέλη+ Ηπαρίνη n=1

Αιμορραγικές επιπλοκές	Ασπιρίνη n=0	Ασπιρίνη+ Κλοπιδογρέλη n=0	Ασενοκουμαρόλη n= 2	ASA+ ασενοκουμαρόλη n=0
	Κλοπιδογρέλη n=2		Ριβαροξαμπάνη n=1	ASA+ ριβαροξαμπάνη n=1
	Τικλοπιδίνη n=0	Ασπιρίνη+ Τικαγρελόρη n=0		ASA+ Νταμπιγκατράνη n=0
	Πρασουγρέλη n=0	ASA+πρασουγρέλη n=0	Απιξαμπάνη n=1	ASA+ Ηπαρίνη n=0
	Τριφλουζάλη n=0		Νταμπιγκατράνη n=0	Κλοπιδογρέλη+ασενο κουμαρόλη n=0
			Ηπαρίνες M.M.B n=0	Κλοπιδογρέλη+ Ηπαρίνη n=0

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Αιμορραγικές Επιπλοκές

Από τους συνολικά 579 ασθενείς που λάμβαναν κάποιο είδος αντιθρομβωτικής αγωγής αιμορραγικές επιπλοκές που χαρακτηρίστηκαν ως κλινικά σημαντικές εμφανίστηκαν σε 7 από αυτούς σε ποσοστό 1,22%. Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν τα 70 ± 11 έτη. Δύο επιπλοκές εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (σε ποσοστό 1,29% των συμμετεχόντων υπό κλοπιδογρέλη), δύο σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με ασενοκουμαρόλη (ποσοστό 2,6% των συμμετεχόντων υπό ασενοκουμαρόλη), μία σε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή με ριβαροξαμπάνη (ποσοστό 2,7% των συμμετεχόντων υπό ριβαροξαμπάνη), μία σε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή με απιξαμπάνη (ποσοστό 7,6% των ασθενών υπό απιξαμπάνη) και μία σε ασθενή υπό ταυτόχρονη λήψη αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ριβαροξαμπάνη και ασπιρίνη (ποσοστό 25% των ασθενών υπό ριβαροξαμπάνη και ασπιρίνη) του δείγματός μας.

Οι περιπτώσεις αυτές ήταν οι εξής:

1) Άντρας ηλικίας 59 ετών προσήλθε στη μεταπτυχιακή κλινική για εξαγωγή 9 δοντιών. Μετά τη λήψη του ιατρικού του ιστορικού προέκυψε ότι λάμβανε Ριβαροξαμπάνη (Xarelto) καθώς και βισοπρολόλη, φουρασεμίδη, διγοξίνη, ατροβαστατίνη, εσομεπραζόλη και σπειρονολαντόνη. Η διαδικασία των εξαγωγών πραγματοποιήθηκε από μεταπτυχιακούς φοιτητές σύμφωνα με το πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή χωρίς τη διακοπή του φαρμάκου και ακολούθησε συρραφή του τραύματος. Σε κάθε συνεδρία δε γινόταν εξαγωγές σε πάνω από τρία δόντια. Σε μία από τις τρεις συνεδρίες πραγματοποιήθηκαν οι εξαγωγές των πάνω δεξιά πρώτου και δεύτερου προγομφίου και του δεύτερου γομφίου. Πριν από την αποχώρηση του έγινε παρακολούθηση και έλεγχος για πλήρη πρωτογενή αιμόσταση στο χώρο αναμονής της κλινικής. Δύο μέρες μετά ο ασθενής προσήλθε ξανά στην κλινική αναφέροντας ήπια αιμορραγία. Έγινε αφαίρεση των ραμμάτων και στη συνέχεια δόθηκε οδηγία για στοματοπλύσεις με τρανεξαμικό οξύ των 250mg. Ο ασθενής δεν ανέφερε περαιτέρω αιμορραγία και στον επανέλεγχο η επούλωση κρίθηκε ικανοποιητική.

2) Άντρας ηλικίας 80ετών προσήλθε στην μεταπτυχιακή κλινική για εξαγωγή 2 δοντιών των πάνω αριστερά δεύτερου προγομφίου και πρώτου γομφίου σε μία συνεδρία καθώς τα δόντια προς εξαγωγή ήταν λιγότερα από τρία. Σύμφωνα με το ιατρικό του ιστορικό λάμβανε Απιξαμπάνη (Eliquis) καθώς και ολμεσαρτάνη, γλυκλαζίδη, μετφορμίνη, βισοπρολόλη και ατορβαστατίνη. Οι εξαγωγές πραγματοποιήθηκαν με βάση το πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή και αφού έγινε συρραφή του τραύματος με αυξημένα τοπικά αιμοστατικά μέσα και βεβαιώθηκε η αιμόσταση στην περιοχή, ο ασθενής έφυγε από την κλινική. Μια μέρα μετά επανήλθε με αναφερόμενη αιμορραγία από την περιοχή των εξαγωγών. Για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας έγινε εκ νέου συρραφή του τραύματος και δόθηκε οδηγία στον ασθενή για πλύσεις με τριανταξικό οξύ των 250mg. Μία εβδομάδα μετά ο ασθενής προσήλθε ξανά στην κλινική με νέα αιμορραγία. Αντιμετώπιστηκε με τον ίδιο τρόπο, δηλαδή εκ νέου συρραφή και παρακολούθηση. Τρεις μέρες μετά ο ασθενής επανήλθε για έλεγχο όπου και βεβαιώθηκε η πλήρης και φυσιολογική αιμόσταση.

3) Άντρας 67 χρονών προσήλθε στη μεταπτυχιακή κλινική με σκοπό την εξαγωγή τριών δοντιών της κάτω γνάθου. Συγκεκριμένα των δύο αριστερών κεντρικών τομέων και του αριστερού πρώτου προγομφίου. Ο λόγος των εξαγωγών ήταν η προχωρημένη περιοδοντίτιδα του ασθενούς που είχε οδηγήσει σε απώλεια της οστικής τους στήριξης. Από το ιατρικό ιστορικό που λήφθηκε ο ασθενής λάμβανε κλοπιδογρέλη για την πρόληψη στεφανιαίας νόσου. Επίσης, αναφερόταν η λήψη πάντοπραζόλης (αναστολέα αντλίας πρωτονίων), λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Οι εξαγωγές και των τριών δοντιών πραγματοποιήθηκαν στην ίδια συνεδρία ενώ ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο της κλινικής για την αντιμετώπιση ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς διακοπή του φαρμάκου. Ακολούθησε η συρραφή αυξημένων τοπικών αιμοστατικών μέσων που προβλέπεται στην περίπτωση αυτή. Ο ασθενής επανήλθε μετά από τέσσερις ημέρες στην κλινική της Οδοντιατρικής σχολής με παρουσία οιδήματος και εκχύμωσης στο δέρμα κοντά στην γενειακή περιοχή. Για την αντιμετώπιση της επιλοκής χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή με αμοξικυλλίνη 500mg per os ανά οχτώ ώρες και έγινε επανέλεγχος μετά από μία εβδομάδα. Στον επανέλεγχο ήταν εμφανής η απομάκρυνση του οιδήματος, ενώ είχε υποχωρήσει ελαφρώς και η εκχύμωση στην περιστοματική περιοχή. Έγινε αφαίρεση των ραμμάτων και ο ασθενής αποχώρησε, διότι η επούλωση κρίθηκε ικανοποιητική και δεν υπήρχε ανάγκη για περεταίρω θεραπεία.

4) Γυναίκα ηλικίας 66 ετών προσήλθε στη μεταπτυχιακή κλινική με σκοπό την εξαγωγή δύο δοντιών. Συγκεκριμένα του πάνω αριστερά δεύτερου προγομφίου και του πάνω αριστερά πρώτου γομφίου. Ο λόγος των εξαγωγών ήταν η προχωρημένη περιοδοντική νόσος των δοντιών αυτών. Από την λήψη του ιατρικού ιστορικού προέκυψε ότι η ασθενής λάμβανε ασενοκουμαρόλη (sintrom) λόγω κολπικής μαρμαρυγής. Οι εξαγωγές έγιναν σύμφωνα με το πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή, χωρίς διακοπή του φαρμάκου και η αιμόσταση επιτεύχθηκε με τη συρραφή τοπικών αιμοστατικών μέσων στο τραύμα που προέκυψε μετά το πέρας της διαδικασίας. Στην ασθενή δόθηκαν μετεξακτικές οδηγίες και αυτή αποχώρησε από το χώρο της κλινικής με πρωτογενή αιμόσταση. Την επόμενη μέρα η ασθενής επανήλθε στην κλινική αναφέροντας αιμορραγία στην περιοχή της εξαγωγής. Για την αντιμετώπιση της αφαιρέθηκαν τα παλιά ράμματα και τα υπολείμματα της γάζας από τη χθεσινή συνεδρία και έγινε εκ νέου έλεγχος του τραύματος και συρραφή με νέα μέσα. Το ίδιο βράδυ ύστερα από επικοινωνία του επεμβαίνοντα με την ασθενή επιβεβαιώθηκε η διατήρηση της αιμόστασης. Μία εβδομάδα μετά η ασθενής επανήλθε για αφαίρεση των ραμμάτων και η επούλωση κρίθηκε ικανοποιητική.

5) Άντρας ηλικίας 69 ετών προσήλθε στην μεταπτυχιακή κλινική με σκοπό την εξαγωγή δύο δοντιών. Τα προς εξαγωγή δόντια ήταν ο πάνω δεξιά δεύτερος γομφίος και ο κάτω δεξιά τρίτος γομφίος και ο λόγος για την εξαγωγή τους ήταν η πραγματοποίηση προσθετικών εργασιών. Έπειτα από τη λήψη του ιατρικού του ιστορικού καταγράφηκαν τα φάρμακα που λάμβανε και οι παθήσεις του. Ο ασθενής λάμβανε ασενοκουμαρόλη (sintrom) για την κολπική μαρμαρυγή που είχε και ατορβαστατίνη (αντιυπερλιπιδαιμικό). Οι εξαγωγές των δύο δοντιών έγιναν σε μία συνεδρία, ενώ ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο της κλινικής για τους ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Δε διακόπηκε η λήψη του φαρμάκου και η αιμόσταση επιτεύχθηκε με τη συρραφή αυξημένων τοπικών αιμοστατικών μέσων στην περιοχή του τραύματος που προέκυψε. Παρόλο που ο ασθενής έφυγε από το χώρο της κλινικής με πρωτογενή αιμόσταση δύο μέρες μετά επανήλθε αναφέροντας αιμορραγία. Για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας έγινε αφαίρεση των προηγούμενων ραμμάτων και εκ νέου τοποθέτηση νέων. Ο ασθενής αποχώρησε από το χώρο της κλινικής χωρίς αιμορραγία. Το ίδιο βράδυ, μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας επιβεβαιώθηκε η επίτευξη της αιμόστασης και μία εβδομάδα μετά έγινε η αφαίρεση των ραμμάτων. Στον επανέλεγχο η επούλωση που ακολούθησε ήταν φυσιολογική και κρίθηκε ικανοποιητική.

6) Άντρας ηλικίας 70 ετών προσήλθε στη μεταπτυχιακή κλινική για την εξαγωγή δύο δοντιών. Τα προς εξαγωγή δόντια ήταν ο άνω δεξιά δεύτερος προγόμφιος και ο άνω δεξιά δεύτερος γομφίος. Μετά τη συγκέντρωση των προσωπικών πληροφοριών προέκυψε ότι ο ασθενής είχε βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό. Συγκεκριμένα λάμβανε ριβαροξαμπάνη (Xarelto) καθώς εμφάνιζε κολπική μαρμαρυγή, ακέτυλοσαλικιλικό οξύ για αορτοστεφανιαία παράκαμψη στην οποία είχε υποβληθεί προ εξαμήνου, μετοπρολόλη, λισινοπρίλη για υπέρταση, ατορβαστατίνη καθώς και βιλνταγλιπτίνη για σακχαρώδη διαβήτη. Οι εξαγωγές πραγματοποιήθηκαν την ίδια μέρα σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής, χωρίς την διακοπή των αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Αφού έγινε συρραφή αυξημένων τοπικών αιμοστατικών μέσων στην περιοχή των εξαγωγών και επιτεύχθηκε η αιμόσταση δόθηκαν οδηγίες στον ασθενή με ιδιαίτερη έμφαση για τη σωστή τήρησή τους. Μετά από μία ημέρα ο ασθενής ήρθε ξανά στην κλινική και η εικόνα του τραύματος έδειχνε πλημμελή αιμόσταση με την παρουσία ενός ασταθούς θρόμβου. Η αντιμετώπιση της αιμορραγίας έγινε με εκ νέου συρραφή του τραύματος και αμέσως μετά την επιβεβαίωση της αιμόστασης ο ασθενής αποχώρησε. Την επόμενη μέρα μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας ο ασθενής ανέφερε νέα αιμορραγία και επικοινωνήσε με τον καρδιολόγο που του είχε χορηγήσει την αγωγή. Η σύσταση του θεράποντος ιατρού ήταν η διακοπή της ριβαροξαμπάνης για μία ημέρα. Μία εβδομάδα μετά στην προσέλευση του για αφαίρεση των ραμμάτων δεν παρατηρήθηκε καμία αιμορραγία και η επούλωση του τραύματος αν και επιβραδυνόμενη ήταν φυσιολογική.

7) Γυναίκα 79 ετών που λάμβανε κλοπιδογρέλη προσήλθε στην κλινική για την εξαγωγή δύο προσθίων δοντιών στην άνω γνάθο. Η αντιμετώπισή της από τους επεμβαίνοντες έγινε σύμφωνα με το πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών υπό αντ αιμοπεταλιακή αγωγή. Οι εξαγωγές έγιναν κανονικά, τοποθετήθηκαν στην περιοχή του τραύματος ράμματα και αφού επιβεβαιώθηκε η αιμόσταση η ασθενής αποχώρησε από το χώρο της κλινικής. Την επόμενη μέρα η ασθενής προσήλθε ξανά στην κλινική ανήσυχη, αναφέροντας οίδημα στην πρόσθια περιοχή κάτω από το άνω χείλος. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε η ύπαρξη εκχύμωσης στην περιοχή του τραύματος της εξαγωγής και αφού έγινε αλλαγή των ραμμάτων και εκ νέου συρραφή, χορηγήθηκε στην ασθενή αντιβίωση και αυτή αποχώρησε. Μία εβδομάδα μετά σε επανέλεγχο για αφαίρεση των ραμμάτων διαπιστώθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας και πλήρης αποδρομή της εκχύμωσης.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η οδοντιατρική χειρουργική σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή είναι αμφιλεγόμενη και αποτελεί επίμαχο σημείο αντιπαράθεσης μεταξύ γιατρών και οδοντιάτρων οι οποίοι πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους αιμορραγίας και τους κινδύνους εμβολικών επιπλοκών σε ασθενείς των οποίων η αντιθρομβωτική δράση έχει μειωθεί ή αποσυρθεί. Ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα γίνεται ολοένα και μεγαλύτερος. Οι ασθενείς αυτοί είναι πολύ πιθανόν να χρειαστούν κάποια οδοντιατρική χειρουργική πράξη με συχνότερη την εξαγωγή. Για τον λόγο αυτό είναι αναγκαίο να υπάρχει η επαρκής γνώση για τη διαχείριση τους, ώστε να μην προκύπτουν προβλήματα σχετικά τόσο με την αντιθρομβωτική τους αγωγή, όσο και με πιθανές αιμορραγίες. Για την καλύτερη διαχείρισή τους είναι σημαντικό να ακολουθούνται τα σωστά πρωτόκολλα αντιμετώπισης οποιασδήποτε πιθανής αιμορραγικής επιπλοκής. Η μελέτη μας στοχεύει σε αυτόν ακριβώς το σκοπό.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της η πιθανότητα να προκύψει μία σοβαρή αιμορραγική επιπλοκή μετά την εξαγωγή δοντιού σε ασθενή που λαμβάνει έστω και ένα είδος αντιθρομβωτικής αγωγής και δεν προβαίνει στην τροποποίηση ή την διακοπή της είναι 1,22%. Ανάλογες μελέτες καταλήγουν σε αντίστοιχα συμπεράσματα με το ποσοστό αιμορραγιών μετά από κάποια εξαγωγή να κυμαίνεται μέχρι 10%. Πιο αναλυτικά, η μελέτη των Mohammed AlSheef και συν. η οποία συμπεριλάμβανε 539 άτομα ηλικίας 19 έως 93 ετών που βρίσκονταν κάτω από κάποιο είδος αντιθρομβωτικής αγωγής και υποβλήθηκαν σε εξαγωγές δοντιών έδειξε πως μόνο το 1,7% των εξαγωγών συνδέθηκε με αιμορραγικές επιπλοκές⁵⁵. Οι Takumi Hasegawa et al πραγματοποιήσαν μια μελέτη που αφορούσε σε 122 άντρες και 118 γυναίκες που λάμβαναν επίσης κάποιο είδος αντιθρομβωτικής αγωγής και στους οποίους πραγματοποιήθηκαν συνολικά 732 εξαγωγές δοντιών, ενώ η αγωγή τους συνεχίστηκε κανονικά χωρίς καμία διακοπή. Σε όσους λάμβαναν ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ έγινε έλεγχος του INR τους τις τελευταίες 72 ώρες, ώστε να βρίσκεται σε τιμές εντός θεραπευτικού εύρους. Από τους συμμετέχοντες σοβαρή αιμορραγία προέκυψε σε 21 (6,5%) με ηλικία 71.7 ± 12.1 . Ακόμη προέκυψε πως από τις αιμορραγικές επιπλοκές ήταν πιο συχνές στους ασθενείς που έλαβαν περιεγχειρητική αντιβιοτική αγωγή 66,3% έναντι εκείνων που δεν έλαβαν 33,7%, ενώ οι Evans και συν. σε αντίστοιχη μελέτη δεν βρήκαν διαφορά όσον αφορά στις αιμορραγίες σε συνδυασμό με την αντιβιοτική αγωγή⁵⁶. Οι αιμορραγίες ωστόσο

ήταν εύκολο να αντιμετωπιστούν με την τοποθέτηση τοπικών αιμοστατικών μέσων καθιστώντας τα ευρήματα της έρευνας κλινικά μη σημαντικά⁵⁷. Οι Morimoto και συν. σε έρευνα που περιλάμβανε 382 ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή στους οποίου έγιναν 794 εξαγωγές δοντιών καταλήγουν σε παρόμοια συμπεράσματα. Οι εξαγωγές ήταν είτε απλές είτε χειρουργικές και οι ερευνητές κατέγραψαν και την παρουσία στοιχείων φλεγμονής όπως για παράδειγμα η ύπαρξη αποστήματος. Οι αιμορραγικές επιπλοκές που χαρακτηρίστηκαν ως κλινικά σημαντικές αφορούσαν σε 17 περιπτώσεις (3,9%). Από αυτές οι 9 αφορούσαν σε άτομα που λάμβαναν Βαρφαρίνη ως μονοθεραπεία, 6 σε άτομα που λάμβαναν συνδυασμό βαρφαρίνης με κάποιο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο και 2 σε άτομα που λάμβαναν απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αποτελέσματα ανάλογα με αυτά στη δική μας μελέτη. Οι αιμορραγικές επιπλοκές σε πάνω από 90% εμφανίστηκαν μέσα στις πρώτες 6 μέρες, ήταν πιο συχνές στις χειρουργικές εξαγωγές καθώς και στις περιπτώσεις με ύπαρξη οξείας φλεγμονής. Απ' όλα αυτά οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως χρειάζονται αυξημένα τοπικά αιμοστατικά μέσα στις περιπτώσεις που θα γίνει μια χειρουργική εξαγωγή ή θα υπάρχει έντονη φλεγμονή για να περιοριστεί μία πιθανή αιμορραγία²². Ακόμη οι Wahl και συν. κατέληξαν ότι ένα ποσοστό 6,6% των ασθενών που μελέτησαν να εμφανίζουν μια ελάχιστη αιμορραγική επιπλοκή έπειτα από κάποια χειρουργική οδοντιατρική πράξη και μόνο 0,6% των ασθενών υπό αγωγή με βαρφαρίνη να χρειάζεται κάτι παραπάνω από τοπικά αιμοστατικά μέσα για να γίνει διακοπή της αιμορραγίας⁵⁸.

Στη διεθνή βιβλιογραφία παρατηρείται μεγάλο ενδιαφέρον και για τις αιμορραγίες μετά τις εξαγωγές που σχετίζονται με την λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγή). Στη μελέτη μας υπήρχαν συνολικά 385 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή οι οποίοι χωρίστηκαν ανάλογα με το είδος της σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε 262 ασθενείς υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που εμφάνισε αιμορραγικές επιπλοκές σε ποσοστό 0,76% και η δεύτερη ομάδα περιλάμβανε 123 ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στους οποίους δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές. Ο στόχος μας ήταν να αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα της μονής και διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στη μετεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενείς με εξαγωγές δοντιών. Καταλήξαμε στο συμπέρασμα πως δεν χρειάστηκε κάτι παραπάνω από ειδικούς χειρισμούς και τοπικά αιμοστατικά μέσα για την αντιμετώπισή τους. Πολλοί ερευνητές έχουν ασχοληθεί με μικρές και μεγάλες ομάδες ασθενών που λάμβαναν κάποιο είδος αντιαιμοπεταλιακών

φαρμάκων . Τα συμπεράσματα των περισσότερων ερευνών φαίνεται να καταλήγουν πως η μη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν οδηγεί σε σοβαρές αιμορραγίες, ενώ ακόμα και εάν αυτές προκύψουν η χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων φαίνεται να είναι επαρκής για την αναχαίτισή τους. Συγκεκριμένα οι M.T. Brennan και συν. ασχολήθηκαν με μια μικρή ομάδα 36 υγιών ατόμων στους οποίους θα πραγματοποιούνταν εξαγωγή ενός μόνο δοντιού. Από τους συμμετέχοντες 17 τυχαία έλαβαν ασπιρίνη στη δόση των 325mg και 19 έλαβαν ένα εικονικό φάρμακο δύο μέρες πριν την επέμβαση και δύο μέρες μετά. Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση του αντίκτυπου μιας υψηλότερης δόσης ασπιρίνης (325 mg) σε άτομα που χρειάζονται εξαγωγή ενός δοντιού. Ο χρόνος μεταξύ της ασπιρίνης και του εικονικού φαρμάκου αιμορραγίας δε διέφερε στατιστικά. Ακόμη δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην ώρα εμφάνισης της αιμορραγίας καθώς και στη διάρκεια της αιμορραγίας που ακολουθούσε τις εξαγωγές στις δύο ομάδες, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως δεν υπάρχει ανάγκη διακοπής της ασπιρίνης για παρόμοιες οδοντιατρικές επεμβάσεις³⁰.

Ερωτήματα προκύπτουν σχετικά με ποιο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο είναι πιο αιμορραγικό. Σε μελέτη σχετικά με τη λήψη αντιαιμοπεταλιακών και την εξαγωγή οδόντων πραγματοποίησαν οι Balazs και συν, οι οποίοι μελέτησαν 129 ασθενείς υπό ακετυλοσαλικυλικό οξύ 100mg και επιπρόσθετα κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη που στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε εξαγωγές δοντιών. Οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες από τις οποίες η πρώτη λάμβανε Πρασουγρέλη και ASA και η δεύτερη Κλοπιδογρέλη και ASA. Η δεύτερη ομάδα διαιρέθηκε σε υποκατηγορίες ανάλογα με τη δόση της κλοπιδογρέλης που λάμβαναν οι συμμετέχοντες. Έτσι στην πρώτη υποκατηγορία συμπεριλήφθησαν όσοι ασθενείς λάμβαναν 75mg κλοπιδογρέλης δύο φορές την ημέρα και στη δεύτερη υποκατηγορία όσοι ασθενείς λάμβαναν 75mg κλοπιδογρέλης μία φορά την ημέρα. Στη συγκεκριμένη έρευνα δόθηκε έμφαση και στην παρουσία ή όχι επινεφρίνης στο αναισθητικό που χρησιμοποιήθηκε, ώστε να διαπιστωθεί αν αυτό επηρεάζει την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών. Παράλληλα, καταγράφηκαν η ύπαρξη συνοσηροτήτων και το αν ο ασθενής είναι καπνιστής ή όχι, παράγοντες που ίσως συμμετείχαν στην εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών. Μετά τις εξαγωγές δοντιών οι ασθενείς τυχαία επιλέχθηκε να αντιμετωπιστούν είτε με συρραφή του τραύματος και δήξη επί αποστειρωμένης γάζας είτε με απλή δήξη επί αποστειρωμένης γάζας, ώστε να συγκριθεί και η αποτελεσματικότητα των διάφορων

αιμοστατικών παραγόντων. Έγινε παρακολούθηση της αιμόστασης και τα αποτελέσματα καταγράφηκαν. Στη σύγκριση του χρόνου αιμορραγίας βρέθηκε πως στην ομάδα που λάμβανε πρασουγγρέλη αυτή ήταν παρατεταμένη σε σχέση με την ομάδα που λάμβανε κλοπιδογρέλη. Μάλιστα, αυτή η διαφορά φαίνεται να είναι σημαντική. Δε βρέθηκε να υπάρχει διαφορά όσον αφορά στην ύπαρξη συνοσηροτήτων όπως υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Τα αποτελέσματα στην ομάδα της πρασουγγρέλης έδειξαν πως ο συνδυασμός τοπικής αναισθησίας με επινεφρίνη και ράμματος στην περιοχή του τραύματος μειώνει τον χρόνο αιμορραγίας σε σχέση με την απλή δόση επί αποστειρωμένης γάζας. Στην ομάδα της Κλοπιδογρέλης σημαντικές διαφορές βρέθηκαν σε αυτούς που λάμβαναν υψηλή δόση κλοπιδογρέλης και αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό ράμματος και τοπικής αναισθησίας χωρίς επινεφρίνη σε σχέση με αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με απλό επιπωματισμό με γάζα συμπεραίνοντας πως ο πρώτος συνδυασμός είναι πιο αποτελεσματικός. Η δόση της κλοπιδογρέλης δεν επηρεάζει τον χρόνο της αιμορραγίας που ακολουθεί την εξαγωγή. Σχετικά με τις αιμορραγικές επιπλοκές που προέκυψαν αυτές ήταν δύο περιπτώσεις δευτερογενούς αιμορραγίας που εμφανίστηκαν σε 2 άτομα της ομάδας που λάμβαναν κλοπιδογρέλη (3,17%) δύο και τρεις ώρες μετά το χειρουργείο. Σε κάθε περίπτωση οι ασθενείς προκάλεσαν την αιμορραγία μετά από έντονη σωματική άσκηση. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα προκύπτει ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας, λόγω παρατεταμένου χρόνου είναι στους ασθενείς που λάμβαναν Πρασουγγρέλη και στους οποίους δεν έγινε συρραφή στην περιοχή του τραύματος, ενώ η σωστή μετεγχειρητική αντιμετώπιση με αυξημένα τοπικά αιμοστατικά μέσα τις περιορίζει σημαντικά⁵⁹.

Στη δική μας μελέτη η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν διακόπηκε ούτε και άλλαξε. Ωστόσο πολλοί ερευνητές δοκίμασαν και το ενδεχόμενο αυτό. Οι Krishnan και συν. συνέκριναν τις αιμορραγίες σε 82 οδοντιατρικούς ασθενείς που χρειάζονταν εξαγωγή χωρίζοντάς τους σε τρεις ομάδες εκ των οποίων η πρώτη περιλάμβανε 25 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και συγκεκριμένα ASA των οποίων η αγωγή διακόπηκε κατά τη διάρκεια των εξαγωγών, η δεύτερη περιλάμβανε 32 ασθενείς των οποίων η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνεχίστηκε κανονικά και η Τρίτη περιλάμβανε 25 ασθενείς οι οποίοι δεν λάμβαναν κάποιο είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στις τρεις αυτές ομάδες πραγματοποιήθηκαν απλές εξαγωγές δοντιών και αντιμετωπίστηκαν μετεγχειρουργικά με απλό επιπωματισμό με γάζα όπως θα γινόταν

σε ένα ασθενή που δεν λαμβάνει κάποιο αντιθρομβωτικό παράγοντα σε μια τυπική εξαγωγή. Από αυτούς που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα κανένας ασθενής σε οποιαδήποτε ομάδα δεν είχε οποιοδήποτε επεισόδιο παρατεταμένης ή σημαντικής αιμορραγίας από τις θέσεις εξαγωγής. Η αιμόσταση είχε επιτευχθεί ικανοποιητικά σε όλες τις περιπτώσεις με την άσκηση πίεσης και τη δήξη επί αποστειρωμένης γάζας για 30 λεπτά. Όλα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα πως οι εξαγωγές ρουτίνας μπορούν να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή, χωρίς διακοπή ή αλλαγή της και πως αυτοί φαίνεται να μην διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης ή υπερβολικής μετεγχειρητικής αιμορραγίας²⁹. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα καταλήγουν και οι Branislav και συν. που πραγματοποίησαν μια προοπτική κλινική μελέτη που περιελάμβανε 160 ασθενείς που έπαιρναν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Οι ερευνητές χώρισαν τους συμμετέχοντες με βάση την αγωγή τους σε δύο ομάδες όπου η πρώτη ομάδα που αποτελούταν από 43 άτομα που βρισκόταν υπό 2 αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, κυρίως ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και η δεύτερη ομάδα αποτελούταν από 117 άτομα που λάμβαναν ένα μόνο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο είτε αυτό ήταν η ασπιρίνη (84 άτομα), είτε η κλοπιδογρέλη, (20 άτομα), είτε η τικλοπιδίνη (13 άτομα). Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν απλές οδοντικές εξαγωγές και η επίτευξη της αιμόστασης έγινε με απορροφήσιμους σπόγγους κολλαγόνου που τοποθετήθηκαν στο φατνίο χωρίς να γίνει συρραφή του τραύματος. Παράλληλα, 105 υγιή άτομα αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Πραγματοποιήθηκε και σε αυτά παρόμοιος αριθμός οδοντικών εξαγωγών. Ως αιμορραγική επιπλοκή οι ερευνητές όρισαν τη συνέχεια της ροής αίματος από το τραύμα για περισσότερες από 12 ώρες που έκανε τον ασθενή να καλέσει ή να επιστρέψει στο οδοντιατρείο ή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Ακόμη αν προκαλούνταν κάποιο μεγάλο αιμάτωμα ή κάποια εκχύμωση στους μαλακούς ιστούς του στόματος. Τέλος, όρισαν ως σοβαρή αιμορραγική επιπλοκή την ανάγκη για μετάγγιση αίματος. Οι ασθενείς συνέχισαν κανονικά τη λήψη της αντιαιμοπεταλιακής τους αγωγής κατά τη διάρκεια των απλών εξαγωγών και αμέσως μετά ζητήθηκε από τον καθένα να δαγκώσει επί αποστειρωμένης γάζας για τριάντα λεπτά ενώ υπήρχε συνεχής επίβλεψή τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ένας ασθενής στη ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής υπό ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη εμφάνισε μετεγχειρητική αιμορραγία που χαρακτηρίστηκε από παρατεταμένη ροή αίματος στην περιοχή του τραύματος. Αυτή προέκυψε έπειτα από την εξαγωγή τριών οπισθίων δοντιών στην άνω γνάθο. Η εικόνα αυτή τον έκανε να επιστρέψει το ίδιο βράδυ στην

κλινική. Η αιμορραγία ελέγχθηκε εύκολα με τοπικά μέσα που περιλάμβαναν τη συρραφή και την συμπίεση του τραύματος. Κανένας από τους ασθενείς της ομάδας υπό απλή αντιαιμοπεταλική αγωγή δεν εμφάνισε μετεγχειρητική αιμορραγία. Μόνο υπό ασπιρίνη εμφάνισε μικρό αιμάτωμα στην περιστοματική περιοχή την επόμενη μέρα της εξαγωγής που αφορούσε σε δύο άνω γομφίους. Οι επιπλοκές που προέκυψαν στους συμμετέχοντες της ομάδας υπό διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή (2,32%) και σε αυτούς στην ομάδα της απλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής (1,51%) απαιτούσαν τοπικά αιμοστατικά μέσα με συρραφή για να επιτευχθεί αποτελεσματική αρχική αιμόσταση. Στην ομάδα των ασθενών ελέγχου δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλοκή²⁶. Από τις παραπάνω μελέτες όσον αφορά στο είδος της αντιαιμοπεταλικής αγωγής φαίνεται πως οι ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν κάποια επιπλοκή σε σύγκριση με αυτούς που λαμβάνουν απλή αντιαιμοπεταλική αγωγή. Οι Lin Li και συν. πραγματοποίησαν μία μετανάλυση το 2017 που περιλάμβανε δέκα μελέτες με συνολικά 535 ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή έναντι 2907 ασθενών που δεν λάμβαναν κάποια αντιαιμοπεταλική αγωγή ή την είχαν διακόψει 5 με 7 ημέρες πριν την επέμβαση. Οι επεμβάσεις ήταν απλές εξαγωγές δοντιών και χειρουργικές εξαγωγές. Σε όσους ασθενείς λάμβαναν αντιαιμοπεταλική αγωγή οι οδοντιατρικές πράξεις πραγματοποιήθηκαν χωρίς την διακοπή της αγωγής τους³¹. Τα αποτελέσματα και σε αυτή την περίπτωση συμφωνούν με τους προηγούμενους ερευνητές.

Όσον αφορά στα αντιπηκτικά φάρμακα ένας μεγάλος όγκος αποδεικτικών στοιχείων έχει δείξει ότι η συχνότητα αιμορραγίας που σχετίζεται με οδοντιατρικές επεμβάσεις σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία είναι χαμηλή και πως ακόμη και αν υπάρξει η διαχείριση της με χρήση τοπικών μέτρων εφαρμόζεται εύκολα⁶⁰. Στη δική μας μελέτη υπήρχαν δύο ασθενείς που λάμβαναν ασενοκουμαρόλη, ο ένας σε συνδυασμό με ασπιρίνη και εμφάνισαν κλινικά σημαντική αιμορραγία, που όμως δεν αποτελούσε απειλή για τη ζωή τους. Αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά με τοπικά μέσα. Σε παρόμοιες μελέτες όπως αυτή των D. Blinder και συν. με 249 ασθενείς που λάμβαναν κουμαρίνη για διαταραχές όπως βαλβιδικές δυσλειτουργίες, κολπική μαρμαρυγή, βαλβιδική νόσο και κολπική μαρμαρυγή, ισχαιμικό έμφραγμα του μυοκαρδίου και πνευμονική εμβολή υποβλήθηκαν σε 543 απλές εξαγωγές δοντιών. Σε όλους έγινε έλεγχος του INR την ημέρα του χειρουργείου και δόθηκε αντιβιοτική αγωγή στους ασθενείς με καρδιακή βαλβιδική νόσο όπου και προβλέπεται από την

Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία. Αμέσως μετά τις εξαγωγές έγινε συρραφή με αυξημένα τοπικά αιμοστατικά μέσα. Στη συγκεκριμένη έρευνα με σπόγγους κολλαγόνου και ράμματα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες με βάση το INR και τα αποτελέσματα έδειξαν πως αιμορραγικές επιπλοκές καταγράφηκαν σε 30 άτομα (12%) χωρίς η τιμή του INR, εφόσον αυτή βρίσκεται εντός θεραπευτικού ορίου, να καθορίζει τον κίνδυνο για εμφάνιση αιμορραγίας. Σε κάθε μία περίπτωση οι επεμβαίνοντες κατάφεραν να αναχαιτίσουν την αιμορραγία με τοπικά μέσα όπως άσκηση πίεσης με γάζα εμποτισμένη σε τρανεξαμικό οξύ και συρραφή με ράμματα και σπόγγους κολλαγόνου⁶¹. Σε παρόμοια μελέτη οι Febbo και συν. σύγκριναν τις αιμορραγικές επιπλοκές μετά από εξαγωγές 439 ασθενών που λάμβαναν βαρφαρίνη με 439 που δεν λάμβαναν κάποια αγωγή. Και σε αυτή την περίπτωση μετρήθηκε το INR και σε τιμές 2,2 με 4 έγιναν συρραφές και χορήγηση διαλύματος τρανεκαμικού οξέως μεταχειρουργικά. Τα αποτελέσματα ήταν 1% για INR χαμηλότερο από 2,2, 2,3% για INR 2,2 με 3, και 8,4% για INR υψηλότερο από 3. Και σε αυτή την περίπτωση οι αιμορραγίες αντιμετωπίστηκαν με τοπικά αιμοστατικά μέσα όπως η χρήση τρανεξαμικού οξέως και η συρραφή με γάζα οξυδωθείσας κυτταρίνης. Μόνο ένας ασθενής χρειάστηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο με μετάγγιση προϊόντων αίματος όταν παρουσιάστηκε αιμορραγία 10 ημέρες μετεγχειρητικά και είχε INR μεγαλύτερο από 5. Αυτός ο ασθενής είχε πολλαπλές σοβαρές ιατρικές συννοσηρότητες και περίμενε μεταμόσχευση καρδιάς³⁴.

Η πρόωρη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακή θεραπείας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο της θρόμβωσης των stent. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποτελέσει ένα καταστροφικό συμβάν που συχνά οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ακόμα και στο θάνατο. Παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόωρη διακοπή της θεραπείας με θειενοπυριδίνη περιλαμβάνουν το κόστος του φαρμάκου, τον ιατρό και τον οδοντίατρο, τις λανθασμένες οδηγίες προς τους ασθενείς να διακόψουν τη θεραπεία πριν από τις διαδικασίες, και την ανεπαρκή εκπαίδευση και κατανόηση των ασθενών σχετικά με τη σημασία της συνεχιζόμενης θεραπείας⁶². Η πρόωρη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας συσχετίστηκε στενά με τη συχνότητα εμφάνισης ενός εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς μετά την εμφύτευση stent σε ένα μικρό (~1%), αλλά σημαντικά κλινικό ποσοστό⁶³. Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης από τους Ιακονου και συν. σε συνολικά 2229 διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή εμφύτευση stent και λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έγινε πρόωρη διακοπή της

αγωγής τους για μη καρδιολογικές επεμβάσεις. Το αποτέλεσμα ήταν πως η πρόωρη αυτή διακοπή μαζί με άλλους παράγοντες όπως η νεφρική δυσλειτουργία και ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζονται ως επικίνδυνοι για την πρόκληση θρόμβωσης⁶⁴.

Σχετικά με τη διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής για την πραγματοποίηση κάποιας οδοντιατρικής εργασίας και τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου δεν υπάρχουν πολλές μελέτες. Μελέτες έχουν γίνει συγκρίνοντας τα αποτελέσματα σε ασθενείς που άλλαξαν ή σταμάτησαν την αντιπηκτική τους αγωγή και σε ασθενείς που τη συνέχισαν κανονικά κατά τη διάρκεια των οδοντιατρικών πράξεων. Οι Sui και συν. σε μία μελέτη παρατήρησης που περιλάμβανε 93 άτομα υπό αντιθρομβωτική αγωγή και ανάγκη για επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (στη συγκεκριμένη έρευνα καθορίστηκαν ως οι εξαγωγές περίπου 8,1 δοντιών στον καθένα) διέκοψαν ή τροποποίησαν την αγωγή των ασθενών με βάση το είδος. Έτσι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K διακόπηκαν πέντε μέρες πριν τις οδοντιατρικές πράξεις ώστε το INR να είναι κάτω από 2 τη μέρα του χειρουργείου. Στους ασθενείς που ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος ήταν αυξημένος χορηγήθηκε και θεραπευτική δόση ηπαρίνης. Για τους ασθενείς υπό ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή κλοπιδογρέλη ως μονοθεραπεία η θεραπεία ή συνεχίστηκε κανονικά ή σταμάτησε ή η κλοπιδογρέλη αντικαταστάθηκε από ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Στην περίπτωση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής η κλοπιδογρέλη διακόπηκε και το ακετυλοσαλικυλικό συνεχίστηκε κανονικά. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου η αγωγή τροποποιήθηκε, αυτή επανήλθε είτε το βράδυ του χειρουργείου είτε το επόμενο πρωί. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν από νοσηλευτικό προσωπικό μετά από 6 μετά από 8 ώρες αλλά και την επόμενη ημέρα. Οι αιμορραγικές επιπλοκές καταγράφηκαν και σε περίπτωση ύπαρξής τους αυτές αντιμετωπίστηκαν με τοπικά αιμοστατικά μέσα όπως πλύσεις με τρανεξαμικό οξύ και συμπίεση του τραύματος με γάζα για 15 λεπτά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 41 ασθενείς παρουσίασαν ήπια ή μέτρια αιμορραγία, που επιλύθηκε εύκολα. Ένας ασθενής που παρουσιάστηκε με καθυστερημένη αιμορραγία στην 6^η μέρα (υπερδοσολογία AVK). Από την άλλη μεριά καμία θρομβοεμβολική επιπλοκή δεν αναφέρθηκε διαπιστώνοντας πως η τροποποίηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας, για χειρουργική επέμβαση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, φαίνεται να περιορίζει τον κίνδυνο αιμορραγίας χωρίς αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο⁶⁵. Σε παρόμοια έρευνα οι Ahmed και συν. μελέτησαν δύο ομάδες ασθενών υπό βαρφαρίνη χωρίζοντας τους σε

δύο ομάδες στη μία εκ των οποίων διέκοψαν την αντιθρομβωτική αγωγή (ομάδα ελέγχου) για την πραγματοποίηση εξαγωγών και στην άλλη τη συνέχισαν κανονικά (ομάδα μελέτης). Για να προβούν στη διαδικασία των εξαγωγών οι ερευνητές απαίτησαν το INR όλων των ασθενών που συμμετείχαν να βρίσκεται σε τιμές εντός θεραπευτικού εύρους 2.0-4.0. Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ζητήθηκε η διακοπή της βαρφαρίνης μέρες πριν το χειρουργείο με επανάληψη του ελέγχου του INR για να βεβαιωθούν ότι αυτό είχε μειωθεί και βρισκόταν εντός των ορίων 1.5-2.0. Αντιβιοτική αγωγή δόθηκε σε όσους ασθενείς είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενδοκαρδίτιδας σύμφωνα με την AHA (American Heart Association). Από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου 1 εμφάνισε μετεγχειρητική αιμορραγία (3,3%) με τη μορφή διαρκούς ήπιας ροής από την περιοχή του τραύματος την τρίτη ημέρα, ενώ 2 ασθενείς από την ομάδα μελέτης (6,6%) παραπονέθηκαν για παρόμοια αιμορραγικά επεισόδια τη δεύτερη και τρίτη ημέρα, αντίστοιχα. Ο αριθμός των αιμορραγικών επεισοδίων που προέκυψαν ήταν εύκολο να ελεγχθούν με τη χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων και δεν χρειάστηκε αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας, νοσηλεία ή μετάγγιση ούτε προέκυψε κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε οποιονδήποτε από τους ασθενείς⁶⁶. Σε παρόμοια αποτελέσματα καταλήγουν και οι Devani και συν. οι οποίοι σε παρόμοια μελέτη μεταξύ ασθενών που λάμβαναν βαρφαρίνη μελέτησαν τις αιμορραγικές επιπλοκές. Χώρισαν τα άτομα σε δύο ομάδες στην μία εκ των οποίων ζήτησαν τη διακοπή της αγωγής 2 με 3 μέρες πριν το χειρουργείο. Και σε αυτή τη μελέτη κανένας από τους συμμετέχοντες δεν εμφάνισε άμεση μετεγχειρητική αιμορραγία εντός 30 λεπτών καθώς επίσης και στις επόμενες 24ώρες. Από την ομάδα ελέγχου 1 ασθενής (3,1%) εμφάνισε τη 2^η μέρα αιμορραγία με τη μορφή ελάχιστης ροής αίματος από το φατνίο του εξαχθέντος δοντιού (oozing) και 1 ασθενής από την ομάδα μελέτης (3,03%) αντίστοιχη εικόνα την 3^η μετεγχειρητική ημέρα. Όπως και στην προηγούμενη μελέτη και σε αυτήν την περίπτωση δεν καταγράφηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια κατά τη διάρκεια διακοπής της αγωγής. Οι ερευνητές επισημαίνουν ωστόσο πως υπάρχει δυσκολία στην πρόβλεψη πτώσης του INR σε ασθενείς που διακόπτουν την αντιπηκτική θεραπεία πριν από το χειρουργείο. Ο αριθμός των ασθενών είχε τιμές INR κάτω από 1,5 μετά τη διακοπή της βαρφαρίνης, γεγονός που αποτελεί κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου³⁹. Οι Evans και συν. πραγματοποίησαν μια παρόμοια μελέτη με 117 ασθενείς που χρειάζονταν εξαγωγές δοντιών και βρισκόνταν υπό αγωγή με βαρφαρίνη. Με ίδιο τρόπο οι μισοί (ομάδα ελέγχου) σταμάτησαν να παίρνουν βαρφαρίνη 2 μέρες πριν από το χειρουργείο και οι υπόλοιποι συνέχισαν κανονικά την αγωγή τους με

βαρφαρίνη κατά τη διάρκεια των εξαγωγών. Οι εξαγωγές ήταν απλές και όπου υπήρχε ανάγκη για περεταίρω χειρουργική επέμβαση αυτή γινόταν με όσο το δυνατόν πιο ατραυματικό τρόπο. Στο τραύμα που προέκυπτε από την εξαγωγή γινόταν προσεκτική συρραφή με γάζα οξυδωθείσας κυτταρίνης και επιπωματισμός με γάζα για δέκα λεπτά που ακολουθούνταν από έλεγχο μέχρι την πλήρη αιμόσταση. Αν η αιμόσταση δεν ήταν εφικτή στα δέκα πρώτα λεπτά καταγραφόταν ως άμεση μετεξακτική αιμορραγία. Από τους συνολικά 109 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, 57 συνέχισαν κανονικά την αντιθρομβωτική τους αγωγή και σε 52 έγινε διακοπή της. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι προέκυψαν 5 περιπτώσεις επιπλοκών (9,6%) στην ομάδα που συνέχισε την αντιθρομβωτική αγωγή 3 άμεσες αιμορραγίες (5,2%) και 2 σε δεύτερο χρόνο (6 ώρες μετά). Σε όλες τις περιπτώσεις η αντιμετώπιση έγινε είτε στον χώρο της κλινικής με τοποθέτηση ραμμάτων και τοπικών αιμοστατικών μέσων είτε από τον ίδιο τον ασθενή στο σπίτι με δήξη επί αποστειρωμένης γάζας. Κανένα από τα περιστατικά δεν κρίθηκε ως απειλητικό για τη ζωή του ασθενούς⁵⁶. Οι Sacco και συν. σε μία παρόμοια μελέτη διαχώρισαν 131 ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία και συγκεκριμένα βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούταν από ασθενείς που έλαβαν μειωμένη δόση των αντιπηκτικών φαρμάκων έτσι ώστε το INR να ήταν σε επίπεδα 1.5 με 2.0 και η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από ασθενείς που συνέχιζαν κανονικά την αντιπηκτική τους αγωγή. Στην πρώτη περίπτωση δεν λήφθηκε κανένα αυξημένο τοπικό αιμοστατικό μέτρο μετά την εξαγωγή, ενώ στη δεύτερη ομάδα χρησιμοποιήθηκαν τοπικά αιμοστατικά μέσα όπως κολλαγόνο και σπόγγι οξυδωθείσας κυτταρίνης, ράμματα και πλύσεις με τριανταξικό οξύ κάθε 6 ώρες για τις επόμενες 2 ημέρες. Κατά τη διάρκεια των επόμενων 6 ημερών υπήρχε καθημερινή επικοινωνία με νοσηλευτικό προσωπικό για τυχόν εμφάνιση αιμορραγιών καθώς και προτροπή των συμμετεχόντων να αναφέρουν άμεσα οποιαδήποτε υποψία για πιθανές μετεγχειρουργικές επιπλοκές. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο τέλος της μελέτης. Κατά τα πρώτα 120 λεπτά και τις πρώτες 24 ώρες μετά την επέμβαση κανένας από τους ασθενείς της πρώτης ή της δεύτερης ομάδας δεν είχε αιμορραγία που χαρακτηρίστηκε ως σοβαρή. Υπήρχαν 16 επεισόδια ήπιας μετεγχειρητικής αιμορραγίας (12,2%) : 10 στην πρώτη ομάδα (15,1%) και 6 στην δεύτερη ομάδα (9,2%), 9 λάμβαναν βαρφαρίνη και 7 λάμβαναν ασενοκουμαρόλη. Όσον αφορά το χρόνο εμφάνισης της επιπλοκής στην πρώτη ομάδα στους 6 εμφανίστηκαν τη 2^η μέρα μετά το χειρουργείο και στους υπόλοιπους 4 την 3^η ημέρα. Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας οι ήπιες επιπλοκές

εμφανίστηκαν τη 2^η μετεγχειρητική ημέρα. Όλοι οι ασθενείς που αιμορραγούσαν επέστρεψαν στην κλινική για τον έλεγχο αυτής της επιπλοκής και οι 8 αντιμετωπίστηκαν με αυξημένα τοπικά αιμοστατικά μέσα που περιλάμβαναν την αφαίρεση του θρόμβου, την τοποθέτηση νέων ραμμάτων και τη χορήγηση στοματοπλύσεων με τριανεξαμικό οξύ. Στους υπόλοιπους 8 η συνέχιση των πλύσεων με τριανεξαμικό οξύ ήταν αρκετή για να οδηγήσει σε επίσχεση της αιμορραγικής επιπλοκής⁶⁷. Σε μελέτη των Wahl et al. έχουν παρουσιάσει θρομβοεμβολικές επιπλοκές σε 1% συμπεριλαμβανομένων τεσσάρων θανάτων των ασθενών που διέκοψαν τους VKA για οδοντιατρικές εξαγωγές³³.

Τα από του στόματος αντιπηκτικά είναι επίσης ευρέως χρησιμοποιούμενα και έχουν προβληματίσει την ιατρική και οδοντιατρική κοινότητα όσον αφορά τη περιεγχειρητική τους διαχείριση. Οι Zeeni και συν. σε μία μελέτη παρατήρησης τεσσάρων χρόνων ασχολήθηκαν με τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών σε οδοντιατρικές χειρουργικές πράξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος άμεσα δρώντα αντιπηκτικά. Οι χειρουργικές πράξεις της έρευνας εκτός από απλές εξαγωγές ήταν επίσης χειρουργικές εξαγωγές, τοποθετήσεις εμφυτευμάτων και βιοψίες. Η έρευνα τους έδειξε πως από 111 ασθενείς που λάμβαναν DOACs η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας ήταν 6,1% με μία μόνο “μείζων” (0,9%) και έξι “ελάχιστες” (5,1%) να καταγράφονται. Σε αυτές περιλαμβάνονται η επίμονη ροή αίματος από την περιοχή της επέμβασης (oozing) και αιματώματα στους μαλακούς ιστούς του προσώπου. Σε όλες τις περιπτώσεις η αντιμετώπιση έγινε με τη χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων και ήταν επαρκής. Στατιστικά σημαντική ήταν η σύνδεση αυτών των επιπλοκών σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενων αυτόματων αιμορραγιών καθώς και σε χειρουργικές διαδικασίες όπου απαιτείται η διαχείριση μαλακών ιστών, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως δεν απαιτείται η διακοπή της αγωγής ανάλογα με την οδοντιατρική χειρουργική πράξη, αλλά ίσως χρειάζεται η τροποποίηση της δόσης ανάλογα με το αιμορραγικό ιστορικό του εκάστοτε ασθενούς⁴⁶. Οι Yoshikawa και συν. σε μια μελέτη παρατήρησης διαχώρισαν τους ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή σε αυτούς που λάμβαναν DOACs και σε αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη και μελέτησαν τις αιμορραγίες ύστερα από εξαγωγές συγκρίνοντας τα αποτελέσματα. Σε καμία περίπτωση δεν έκοψαν την αντιπηκτική αγωγή, αλλά στην περίπτωση των DOACs πραγματοποίησαν τις εξαγωγές μετά από 6 με 7 ώρες από τη λήψη του φαρμάκου, υπολογίζοντας το χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου. Συνολικά

εξάχθηκαν 390 δόντια 128 στην ομάδα που λάμβανε DOACs και 262 σε ασθενείς υπό βαρφαρίνη. Συνολικά καταγράφηκαν αιμορραγικές επιπλοκές σε 4 άτομα υπό DOACs (3,1%) και σε 23 άτομα υπό βαρφαρίνη (8,8%) χωρίς να καταλήγουν σε μία σημαντική διαφορά των μετεγχειρουργικών αιμορραγικών επιπλοκών ανάμεσα στις δύο ομάδες. Όλες οι περιπτώσεις περιορίστηκαν στη χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων για την αντιμετώπιση των επιπλοκών⁶⁸.

Διάφοροι τοπικοί παράγοντες όπως οι έντονες κινήσεις του χειρουργού στο σημείο, το εκτενές τραύμα των μαλακών ιστών καθώς και η παρουσία φλεγμονωδών στοιχείων αυξάνουν τις πιθανότητες για εμφάνιση αιμορραγίας¹². Ειδικά στην παρουσία φλεγμονώδους υποστρώματος συμφωνούν και άλλοι ερευνητές όπως οι Lillis και συν²⁸, Scarano και συν¹³, οι Morimoto και συν.²² λόγω της υπεραιμίας που χαρακτηρίζει την περιοχή αλλά και της τάσης των αγγείων να είναι πιο εύθραυστα. Σημαντικό επίσης είναι και το μέγεθος του τράυματος¹⁹. Στη δική μας έρευνα όλα τα περιστατικά αιμορραγιών αφορούσαν σε οπίσθια δόντια, των οποίων το μέγεθος είναι μεγάλο και οι κινήσεις που απαιτούνται είναι πιο έντονες.

Κάποια αντιθρομβωτικά φάρμακα αλληλοεπιδρούν με άλλα φάρμακα με αποτέλεσμα να τροποποιείται η δράση τους. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δρουν όπως και η ασπιρίνη και αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση (COX) στα αιμοπετάλια αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας⁶⁹. Ωστόσο αυτό διαρκεί 4 με 6 ώρες⁶⁹. Τα SSRIs έχουν συσχετιστεί με αιμορραγικές επιπλοκές, όπως η διαταραχή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, ο παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας, διάφορες πετέχειες, εκχυμώσεις ή αιμάτωματα, και αιμορραγία των ούλων. Οι Napenas και συν. σε έρευνα σε 167 εξαγωγές σε ασθενείς υπό SSRIs κατέγραψαν ένα μόνο περιστατικό αιμορραγίας σε ασθενή του λάμβανε SSRIs και υποβλήθηκε σε εξαγωγή δοντιού⁷⁰. Παρόλα αυτά όταν τα φάρμακα αυτά συχορηγούνται με αντιθρομβωτικά απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή⁶⁹.

Οι αιμορραγικές διαταραχές που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις των VKAs μπορούν να είναι σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και ακόμη και θανατηφόρες. Αντίθετα αυτές που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις DOACs φαίνεται να είναι λιγότερο σημαντικές. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να είναι είτε με διάφορα τρόφιμα είτε με διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως στην χειρουργική

στόματος όπως είναι η σιπροφλοξασίνη, η κλαριθρομυκίνη, η μετρονιδαζόλη καθώς και η ακεταμινοφαίνη⁷¹.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα αντιμετωπίζονται από τους επεμβαίνοντες οδοντιάτρους ως ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αιμορραγίας σε περίπτωση που η αγωγή τους δεν διακοπεί ή δεν αλλάξει όταν πρόκειται να υποβληθούν σε οδοντιατρικές χειρουργικές πράξεις. Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα πράγματι επηρεάζουν το χρόνο που απαιτείται για αιμόσταση και οι ασθενείς που τα λαμβάνουν αντιμετωπίζονται με ειδικούς χειρισμούς και πρωτόκολλα διαφορετικά σχεδιασμένα σε σχέση με τους υγιείς πληθυσμούς. Το γεγονός αυτό, ωστόσο, δεν αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για το πεδίο της οδοντιατρικής. Όσο συλλέγονται περισσότερα στοιχεία και γίνονται έρευνες με περισσότερα άτομα υπό αντιθρομβωτική αγωγή διαπιστώνεται πως η χρήση των αυξημένων τοπικών αιμοστατικών μέσων είναι επαρκής για την αντιμετώπιση των πιθανών αιμορραγικών επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από μια οδοντιατρική χειρουργική πράξη. Η αλλαγή ή τροποποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής θα πρέπει να περιορίζεται και αν αυτή απαιτείται να πραγματοποιείται μόνο από τον θεράποντα ιατρό που την έχει χορηγήσει. Με δεδομένο ότι η υγεία και η ασφάλεια του ασθενούς είναι η προτεραιότητα του εκάστοτε επεμβαίνοντος θα πρέπει να εκτιμάται σωστά τόσο ο κίνδυνος για εμφάνιση αιμορραγίας όσο και ο κίνδυνος για πρόκληση θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Γι' αυτό το λόγο κάθε περίπτωση είναι διαφορετική και κάθε ασθενής είναι αναγκαίο να αντιμετωπίζεται εξατομικευμένα. Τα πρωτόκολλα είναι σημαντικό να ακολουθούνται σωστά και να εφαρμόζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες. Σαν συμπέρασμα της μελέτης μας καταλήγουμε στο ότι είναι σημαντικό στους ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή:

- Ο αριθμός των δοντιών προς εξαγωγή να μην υπερβαίνει τα τρία σε κάθε συνεδρία
- Οι εξαγωγές να πραγματοποιούνται τις πρωινές ώρες, με πλήρη έλεγχο της αιμόστασης πριν την απομάκρυνση του ασθενούς από το χώρο του ιατρείου
- Να χρησιμοποιούνται αυξημένα τοπικά αιμοστατικά μέσα
- Να ακολουθούνται με προσοχή οι οδηγίες που δίνονται μετά την εξαγωγή στον ασθενή από τον επεμβαίνοντα

Κεφάλαιο 6 Σύνοψη Διατριβής

Η παρούσα διατριβή με τίτλο «Αιμορραγικές επιπλοκές μετά την εξαγωγή οδόντων σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή: Κλινική Αναδρομική Μελέτη», πραγματοποιήθηκε για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή». Για την εκπόνησή της έγινε έλεγχος σε φακέλους ασθενών που προσήλθαν για εξαγωγή δοντιών κατά τα έτη 2011 με 2022. Τα στοιχεία τους καταγράφηκαν με προσοχή και η στατιστική ανάλυση έγινε στο πρόγραμμα SPSS. Όλοι λάμβαναν κάποιο είδος αντιθρομβωτικής αγωγής και υποβλήθηκαν σε απλές εξαγωγές χωρίς τη διακοπή ή την τροποποίησή της αγωγής τους, σύμφωνα με ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Για την αποφυγή πρόκλησης παρατεταμένης αιμορραγίας, γινόταν συρραφή με τοπικά αιμοστατικά μέσα στο τραύμα που προέκυπτε μετά την εξαγωγή και συγκεκριμένα με ράμμα μεταξιού 3.0 και γάζα οξειδωθείσας κυτταρίνης. Οι αιμορραγικές επιπλοκές καταγράφηκαν και ταξινομήθηκαν με συγκεκριμένη κλίμακα. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν πως το ποσοστό των αιμορραγικών επιπλοκών στους 579 ασθενείς που συμμετείχαν ήταν 1,22%. Το συμπέρασμα είναι πως όταν η διαδικασία εξαγωγών είναι απλή και τοποθετούνται αυξημένα τοπικά αιμοστατικά μέσα δεν είναι αναγκαία η τροποποίηση ή η αλλαγή της αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς, καθώς οι αιμορραγικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν δεν είναι απειλητικές για τη ζωή και μπορούν να περιοριστούν εύκολα. Στον αντίποδα η πρόωρη διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο χειρότερο ενδεχόμενο που είναι ο θάνατος. Με τον τρόπο αυτό περιορίζεται και ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή αιμορραγικών επιπλοκών και οι ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή αντιμετωπίζονται καλύτερα. Με τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν πλήθος ερευνών που έχουν αναρτηθεί σε βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων όπως είναι το Pub Med, Cochrane Library και το Scopus.

Κεφάλαιο 7 Βιβλιογραφία

1. Teoh, L., Moses, G. & McCullough, M. J. A review of drugs that contribute to bleeding risk in general dental practice. *Australian Dental Journal* vol. 65 118–130 Preprint at <https://doi.org/10.1111/adj.12751> (2020).
2. Aframian, D. J., Lalla, R. V. & Peterson, D. E. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* **103**, S45.e1-S45.e11 (2007).
3. Tsoumani, M. E. & Tselepis, A. D. Antiplatelet Agents and Anticoagulants: From Pharmacology to Clinical Practice. *Curr Pharm Des* **23**, 1279–1293 (2017).
4. MATTHEW R WILSON, KIERAN F DOCHERTY, ROY S GARDNER, Use of direct oral anticoagulants in thromboembolic disease, Prescriber August 2016 ■ 15 prescriber.co.uk
5. Nathwani, S. & Wanis, C. Novel oral anticoagulants and exodontia: The evidence. *Br Dent J* **222**, 623–628 (2017).
6. Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J. & Halperin, J. L. American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* vol. 107 1692–1711 Preprint at <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000063575.17904.4E> (2003).
7. Ara Uj O, M. G., Ev E R S O, C. L. & Silva, N. O. *Alveolar socket healing: what can we learn?* (2015).
8. Felix, J. & Chaban, P. Dental Management of Patients Undergoing Antithrombotic Therapy. (2020).
9. Israels, S., Schwetz, N., Boyar, R. & Mcnicol, A. *Bleeding Disorders: Characterization, Dental Considerations and Management*. www.cda-adc.ca/jcda (2006).
10. *OralSurgery Haemostasis Part 1: The Management of Post-Extraction Haemorrhage*. (2014).
11. Lillis, T. *et al*. Send Orders for Reprints to reprints@benthamsscience.ae The Open Cardiovascular Medicine Journal Impact of Post-Exodontia Bleeding in Cardiovascular Patients: A New Classification Proposal. (1874) doi:10.2174/187419240171101.
12. Sohn, J. B. *et al*. When do we need more than local compression to control intraoral haemorrhage? *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* **45**, 343–350 (2019).

13. Scarano, A. *et al.* Hemostasis control in dental extractions in patients receiving oral anticoagulant therapy: An approach with calcium sulfate. *Journal of Craniofacial Surgery* **25**, 843–846 (2014).
14. Gupta, G., M.R., M. & Kumar, S. P. Efficacy of Hemocoagulase as a Topical Hemostatic Agent After Dental Extractions: A Systematic Review. *Cureus* (2018) doi:10.7759/cureus.2398.
15. Ibarrola, J. L., Bjorenson, J. E., Austin, P. & Gerstein, H. *Osseous Reactions to Three Hemostatic Agents Reacciones Oseas a Tres Agentes Hemostaticos*. vol. 11 (1985).
16. Budko, E. V., Chernikova, D. A., Yampolsky, L. M. & Yatsyuk, V. Y. Local hemostatic agents and ways of their improvement. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* **27**, 274–285 (2019).
17. Ogle, O. E., Swantek, J. & Kamoh, A. Hemostatic agents. *Dental Clinics of North America* vol. 55 433–439 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cden.2011.02.005> (2011).
18. Moreno-Drada, J. A. *et al.* Effectiveness of local hemostatic to prevent bleeding in dental patients on anticoagulation: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* vol. 49 570–583 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.04.014> (2021).
19. Danielle Blinder, MD, DMD, Yifat Manor, DMD, Uri Martinowitz, MD, and Shlomo Taicher, DMD, Tel Hashomer and Tel Aviv, Israel Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant Comparison of local hemostatic modalities Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Endod 1999;88:137-40
20. Carter, G., Goss, A., Lloyd, J. & Tocchetti, R. Tranexamic Acid Mouthwash Versus Autologous Fibrin Glue in Patients Taking Warfarin Undergoing Dental Extractions: A Randomized Prospective Clinical Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **61**, 1432–1435 (2003).
21. Ockerman, A. *et al.* Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: a systematic review. *Clinical Oral Investigations* vol. 23 1695–1708 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2576-x> (2019).
22. Morimoto, Y., Niwa, H. & Minematsu, K. Risk factors affecting postoperative hemorrhage after tooth extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **69**, 1550–1556 (2011).
23. Inokoshi, M., Kubota, K., Yamaga, E., Ueda, K. & Minakuchi, S. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. doi:10.1007/s00784-020-03559-z/Published.
24. Wahl, M. J. Dental surgery and antiplatelet agents: Bleed or die. *American Journal of Medicine* vol. 127 260–267 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.11.013> (2014).

25. Buhatem Medeiros, F. *et al.* Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* **46**, 1151–1157 (2017).
26. Bajkin, B. V., Urosevic, I. M., Stankov, K. M., Petrovic, B. B. & Bajkin, I. A. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **53**, 39–43 (2015).
27. Olmos-Carrasco, O. *et al.* Hemorrhagic complications of dental extractions in 181 patients undergoing double antiplatelet therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **73**, 203–210 (2015).
28. Lillis, T., Ziakas, A., Koskinas, K., Tsirlis, A. & Giannoglou, G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *American Journal of Cardiology* **108**, 964–967 (2011).
29. Krishnan, B., Shenoy, N. A. & Alexander, M. Exodontia and Antiplatelet Therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **66**, 2063–2066 (2008).
30. M.T. Brennan, M.A. Valerin, J.L. Noll, J.J. Napeñas, M.L. Kent, P.C. Fox, H.C. Sasser, and Lockhart1 Aspirin Use and Post-operative Bleeding from Dental Extractions *J Dent Res* 87(8):740-744, 2008
31. Li, L. *et al.* Dental management of patient with dual antiplatelet therapy: a meta-analysis. *Clin Oral Investig* **23**, 1615–1623 (2019).
32. Napeñas, J. J. *et al.* Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **115**, 491–499 (2013).
33. Wahl, M. J. *Dental Surgery in Anticoagulated Patients*. <http://archinte.jamanetwork.com/>.
34. Febbo, A., Cheng, A., Stein, B., Goss, A. & Sambrook, P. Postoperative Bleeding Following Dental Extractions in Patients Anticoagulated With Warfarin. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **74**, 1518–1523 (2016).
35. Persac, S., Boland, F. X., Lavis, J. F. & Tardif, A. Avulsions dentaires et anticoagulants. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* **108**, 189–192 (2007).
36. Salam, S., Yusuf, H. & Milosevic, A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **45**, 463–466 (2007).
37. Dudek, D. *et al.* Bleeding rate after tooth extraction in patients under oral anticoagulant therapy. *Journal of Craniofacial Surgery* **27**, 1228–1233 (2016).
38. Al-Mubarak, S. *et al.* Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J* **203**, (2007).

39. Devani, P., Lavery, K. M. & Howell, C. J. T. *Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary?*
40. Bajkin, B. V., Popovic, S. L. & Selakovic, S. D. J. Randomized, Prospective Trial Comparing Bridging Therapy Using Low-Molecular-Weight Heparin With Maintenance of Oral Anticoagulation During Extraction of Teeth. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **67**, 990–995 (2009).
41. Lee, J. S., Kim, M. K. & Kang, S. H. Effect of warfarin discontinuation on the incidence of postoperative bleeding in tooth extraction. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* **46**, 228–234 (2020).
42. Erden, İ. *et al.* Comparison of uninterrupted warfarin and bridging therapy using low-molecular weight heparin with respect to the severity of bleeding after dental extractions in patients with prosthetic valves. *Anatol J Cardiol* **16**, 467–473 (2016).
43. TRACY K. PETTINGER and CHRISTOPHER T. OWENS Use of Low-Molecular-Weight Heparin During Dental Extractions in a Medicaid Population, *JMCP Journal of Managed Care Pharmacy* Vol. 13, No. 1 January/February 2007 www.amcp.org
44. Lanau, N., Mareque, J., Giner, L. & Zabalza, M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* vol. 9 e1346–e1354 Preprint at <https://doi.org/10.4317/jced.54004> (2017).
45. Hiroshi, I. *et al.* Frequency of hemorrhage after tooth extraction in patients treated with a direct oral anticoagulant: A multicenter cross-sectional study. *PLoS One* **17**, (2022).
46. Zeevi, I. *et al.* Four-year cross-sectional study of bleeding risk in dental patients on direct oral anticoagulants GENERAL DENTISTRY. **48**, (2017).
47. Elad, S., Marshall, J., Meyerowitz, C. & Connolly, G. Novel anticoagulants: General overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis* **22**, 23–32 (2016).
48. Miclotte, I. *et al.* Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig* **21**, 2183–2188 (2017).
49. Breik, O., Cheng, A., Sambrook, P. & Goss, A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J* **59**, (2014).
50. Brennan, Y. *et al.* Dental extractions on direct oral anticoagulants vs. warfarin: The DENTST study. *Res Pract Thromb Haemost* **4**, 278–284 (2020).
51. Hua, W., Huang, Z. & Huang, Z. Bleeding Outcomes After Dental Extraction in Patients Under Direct-Acting Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.702057> (2021).

52. Manfredini, M. *et al.* Comparative risk of bleeding of anticoagulant therapy with vitamin k antagonists (Vkas) and with non-vitamin k antagonists in patients undergoing dental surgery. *Journal of Clinical Medicine* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm10235526> (2021).
53. Lu, S. Y., Lin, L. H. & Hsue, S. S. Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. *Journal of the Formosan Medical Association* **117**, 979–986 (2018).
54. Gaballah, K. & Hassan, M. Knowledge and Practice of Dentists Managing Patients on Antithrombotic Medications: A Cross-Sectional Survey. *Eur J Dent* **16**, 775–780 (2022).
55. AlSheef, M., Gray, J. & AlShammari, A. S. Risk of postoperative bleeding following dental extractions in patients on antithrombotic treatment. *Saudi Dental Journal* **33**, 511–517 (2021).
56. Evans, I. L. *et al.* Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **40**, 248–252 (2002).
57. Hasegawa, T. *et al.* The risk factors associated with postoperative hemorrhage after tooth extraction: a multi-center retrospective study of patients receiving oral antithrombotic therapy. *Oral Maxillofac Surg* **21**, 397–404 (2017).
58. Wahl, M. J., Pinto, A., Kilham, J. & Lalla, R. V. Dental surgery in anticoagulated patients - Stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **119**, 136–157 (2015).
59. Dézsi, B. B., Koritsánszky, L., Braunitzer, G., Hangyási, D. B. & Dézsi, C. A. Prasugrel versus clopidogrel: A comparative examination of local bleeding after dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **73**, 1894–1900 (2015).
60. Queiroz, S. I. M. L. *et al.* Tranexamic acid as a local hemostasis method after dental extraction in patients on warfarin: A randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig* **22**, 2281–2289 (2018).
61. Blinder, D., Manor, Y., Martinowitz, U. & Taicher, S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* **30**, 518–521 (2001).
62. Grines, C. L. *et al.* Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Journal of the American Dental Association* **138**, 652–655 (2007).
63. Jeremias, A. *et al.* Stent Thrombosis after Successful Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Circulation* **109**, 1930–1932 (2004).
64. Iakovou, I. *et al.* Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. <http://jama.jamanetwork.com/>.

65. Sui, J. *et al.* Étude rétrospective évaluant les risques hémorragiques et thromboemboliques lors d'avulsions dentaires chez 93 patients habituellement traités par AVK et/ou AAP. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale* **116**, 5–11 (2015).
66. Ahmed, I., Younis, M. & Shah, A. A. Extraction in Patients on Oral Anticoagulant Therapy With and without Stopping the Drug: A Comparative Study. *J Maxillofac Oral Surg* **18**, 555–558 (2019).
67. Sacco, R., Sacco, M., Carpenedo, M. & Mannucci, P. M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* **104**, (2007).
68. Yoshikawa, H. *et al.* Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study. *Int J Oral Maxillofac Surg* **48**, 1102–1108 (2019).
69. Wang, M. *et al.* Drug–drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* vol. 87 4051–4100 Preprint at <https://doi.org/10.1111/bcp.14833> (2021).
70. Napeñas, J. J. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and oral bleeding complications after invasive dental treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* **112**, 463–467 (2011).
71. Di Minno, A. *et al.* Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews* vol. 31 193–203 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001> (2017).