

Универзитет " Св. Кирил и Методиј "

Стоматолошки факултет - Скопје

Клиника за орална хирургија

Цена М. Димова

КЛИНИЧКА ЕВАЛУАЦИЈА НА
ФИБРИНОЛИТИЧКАТА АКТИВНОСТ НА КРВТА
ПРИ ОРАЛНО - ХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

-магистерски труд -

Скопје 2002 година

Ментор:

Проф. д-р. Јордан Јанев д-р. сци.

Стоматолошки факултет - Скопје

Членови на комисија : 1. Доц. д-р. Владимир Поповски д-р. сци.

Стоматолошки факултет - Скопје

2. Проф. д-р. Стојанка Костовска д-р. сци.

Медицински факултет - Скопје

3. Проф. д-р. Јордан Јанев д-р. сци.

Стоматолошки факултет - Скопје

Дата на одбрана : 15.04.2002

Дата на промоција: 20.05.2002

КЛИНИЧКА ЕВАЛУАЦИЈА НА ФИБРИНОЛИТИЧКАТА АКТИВНОСТ НА КРВТА ПРИ ОРАЛНО-ХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

АПСТРАКТ

Суштествената улогата на фибринолитичкиот систем во процесот на хемостазата и учеството на активаторите и инхибиторите на фибринолизата во многубројните физиолошки процеси кај човекот, се застапени сè почесто во современата научна литература.

Недостигот на лични сознанија во врска со оваа област претставуваше предизвик и насока за да се постават целите на овој магистерски труд: да се испита дали орално-хируршките интервенции, како психофизичка и оперативна траума влијаат врз одговорот на фибринолитичкиот систем на крвта, односно дали можните промени на ниво на фибринолитичкиот систем на крвта, ќе се манифестираат со препознатлива клиничка слика.

За реализација на поставените цели на испитувањето, на Клиниката за орална хирургија при Стоматолошкиот клинички центар - Скопје, беа опфатени 80 здрави испитаници, со негативна анамнеза за склоност кон спонтано и продолжено крвавење, или тромбоза.

Врз основа на анамнестичките податоци, клиничкиот екстраорален и интраорален преглед, како и по спроведените рендгенграфии и нивната анализа, беа поставени индикации за орално-хируршки интервенции.

Според видот на изведените интервенции, пациентите беа поделени во две групи и тоа: прва група - 40 испитаници со типични екстракции и втора група - 40 испитаници со оперативни орално-хируршки интервенции. Како контролна група беа 35 испитаници - крводарители.

Влијанието на орално-хируршките интервенции врз вредностите на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем беше оценето преку следење на лабораториски тестови во два временски периоди: пред орално-хируршките интервенции и непосредно по нив.

Како единствени објективни параметри за физикалниот одраз на стресот, беа евидентирани вредностите на крвниот притисок и пулсот пред интервенциите, по аплицираната локална анестезија, во текот и на крајот на интервенциите.

Контролните прегледи беа извршените 24, 48 часа и седум дена по интервенциите при што беше евидентирано присуството на едем, хематом, болка, алвеолитис и продолжено крвавење.

Добиените резултати, нивната статистичка анализа и пресметаните коефициенти на корелација претставуваат обработени вредности на испитуваните параметри од клиничките и параклиничките испитувања.

Кај двете испитувани групи, по екстракциите и оперативните орално-

хируршките интервенции, беа утврдени квалитативни и квантитативни промени на тромбоцитите; намален бројот на тромбоцитите ($p < 0.01$) и зголемена агрегација на тромбоцитите со ADP ($p < 0.05$) во однос на истите пред извршените интервенции.

Резултатите од "screening" тестовите покажаа дека во тек на интервенциите настапиле одредени промени во коагулацијата што се гледа од зголемените вредности на тромбинското време по интервенциите во однос на истото пред интервенциите; статистичката анализа сигнификантна разлика ($p < 0.05$).

Тестот на венска стаза покажаа вредности со статистички висока сигнификантна разлика ($p < 0.01$) по извршените интервенции кај двете испитувани групи, кое пак, укажува за степенот на можното оштетување на ендотелот на крвните садови и фибринолитичкиот капацитет во текот на орално-хируршките интервенции.

Специфичниот и селективниот имуноензимски тест за испитување на фибринолитичката активност на крвта покажа зголемени вредности на t-Па и PAI-1 по орално-хируршките интервенции и статистички висока сигнификантна разлика ($p < 0.01$). Тоа зборува дека во текот на орално-хируршките интервенции настанало ослободување на PAI-1 од ендотелот и делумна неутрализација на зголемените вредности на ослободениот t-Па. Параметрите на фибринолитичкиот систем покажаа умерена и средно јака меѓусебна позитивна корелација.

Резултатите од испитаните витални параметри, крвниот притисок и пулсот, во текот на екстракциите и оперативните интервенции покажаа статистичка значајна разлика ($p < 0.05$), при анализата на вредностите на дијастолниот крвен притисок и пулсот, што укажува на психичката димензија на орално-хируршките интервенции. Постои позитивна корелација на повеќето параметри од контролните прегледи со елементите на фибринолитичкиот систем кај двете испитувани групи. Добиените резултати дозволуваат да се заклучи дека:

- Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз хемостазата и тоа преку влијанието врз носителите на целулараната и хуморалната хемостаза, важни како паралелни учесници со фибринолитичкиот систем.
- Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз фибринолизата со ослободување на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем.
-

Клучни зборови: Екстракција на заб, орална хирургија, фибринолиза, тест на венска стаза, ткивен активатор на плазминогенот (t-Па), инхибитор на ткивниот активатор на плазминогенот (PAI- 1); хеморагија; стрес.

CLINICAL EVALUATION OF THE BLOOD FIBRINOLYTIC ACTIVITY DURING ORAL SURGICAL INTERVENTIONS

ABSTRACT

The contemporary scientific literature, more frequently, emphasize the essential role of the fibrinolytic system in the process of haemostasis and the participation of the activators and inhibitors in the fibrinolysis within the physiological processes into the human.

The lack of personal knowledge, in this domain, has been the challenge and the direction to state the aim in this master thesis. Its primary task was to investigate how the oral surgical interventions, as psychophysical and operative trauma, influence upon the response of the blood fibrinolytic system, i.e., whether the possible changes in the level of the blood fibrinolytic system could be specified by the clinical results from the laboratory tests.

For the realization of the aims of the investigation, 80 healthy subjects, with negative anamnesis of tendency for spontaneous and prolonged bleeding, or thrombosis, have been examined in the Clinic for Oral Surgery, at the Faculty of Dentistry in Skopje.

The indications for oral surgical interventions have been based on the findings of: the anamneses, extra-oral and intra-oral clinical control, as well as, the findings and analyses of X-ray examinations.

According to the interventions that had been done, the patients were divided into two groups: the first group of 40 subjects, were patients with typical tooth extractions; and the second group of 40 subjects were post-operative cases with oral surgical interventions. The group of 35 subjects, blood donors, was as a control group.

The influence of the oral surgical interventions over the pro-activators and inhibitors of the fibrinolytic system was evaluated with tracking laboratory tests performed in two different intervals: prior the oral surgical interventions and immediately after the surgical interventions.

The values of the blood pressure and the pulse, prior the oral surgical interventions; after the applying of the local anaesthesia; and immediately after the performed oral surgical intervention, were the only objective parameters for the evident physical reflection of the stress.

At the control examinations, after 24, 48 hours and seven days, certain changes like oedema, hematoma, pain, dry socket and prolonged bleeding have been presented.

The obtained results, their statistical analysis, and the evaluation of the coefficients of the correlation are the elaborated values of the examined parameters

from the clinical and paraclinical examinations.

After extractions and operative oral surgical intervention, there were observed qualitative and quantitative changes in the platelet status in both examined groups. Namely, the number of thrombocytes was decreased ($p < 0.01$) and their aggregation was increased by ADP ($p < 0.05$) in respect to the values prior to the interventions.

The results from the "screening" tests pointed out certain changes in the coagulation during the oral surgical interventions which is obvious from the increased values of the thrombin time after the interventions, wherefore they are considered statistically significant ($p < 0.05$).

The results from the test on the vein stasis showed a high and statistically significant difference after the performed interventions in both examined groups, which points to the extent of possible damage to the endothelium of the blood vessels and the fibrinolytic capacity in the course of the oral surgical interventions.

The specific and selective immunoenzymatic test on the fibrinolytic activity of blood showed increased values of t-Pa and PAI-1 after the oral surgical intervention and a high statistically significant difference ($p < 0.01$) which proves release of PAI-1 from the endothelium and neutralization of increased values of released t-Pa. The parameters of the fibrinolytic system are characterized by moderate inter-positive correlation.

The results from the tested vital parameters, i.e., blood pressure and pulse during the extractions and surgical intervention pointed to statistical significance ($p < 0.05$) in the analysis of the values of the diastolic blood pressure and pulse, and hence to the psychological dimension of the oral surgical interventions.

There is a positive correlation between most of the parameters from the control examinations and the elements of the fibrinolytic system in both examined groups.

The results obtained lead to the following conclusions:

- Oral surgical interventions affect the haemostasis through their effect upon the carriers of the cellular and humoral haemostasis, which are important since they are closely associated with the functioning of the fibrinolytic system.
- Oral surgical interventions also affect the fibrinolysis through the effect upon the proactivators and inhibitors of the fibrinolytic system.

Key words:

Tooth extraction, oral surgery, fibrinolysis, test of vein stasis, Tissue type of Plasminogen Activator (t-PA), Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1), haemorrhage, and stress.

ЦЕЛ И ПРЕДМЕТ НА ТРУДОТ

Имајќи ги предвид современите научни сознанија кои ја потенцираат суштествената важност на улогата на фибринолитичкиот систем во процесот на хемостазата, како и согледувајќи го значењето на релевантната партиципација на активаторите и инхибиторите на фибринолизата во многубројните физиолошки процеси кај човекот, во овој магистерски труд, водечкиот мотив беше да се преземе едно пообемно истражување, во кое како предмет на прочувањето е клиничката проценка на фибринолитичката активност на крвта во текот на орално-хируршките интервенции.

Недостигот на лични сознанија во врска со поставениот проблем - фибринолитичката активност на крвта во текот на орално-хируршките интервенции, претставуваше предизвик и насока за да ги поставиме целите на овој магистерски труд:

- дали орално-хируршките интервенции, од аспект на оперативната траума, влијаат врз одговорот на фибринолитичкиот систем,*
- дали орално-хируршките интервенции, од аспект на физичкиот и психичкиот стрес, влијаат врз одговорот на фибринолитичкиот систем,*
- дали можните промени во нивото на параметрите на фибринолитичкиот систем на крвта ќе се манифестираат со препознатлива клиничка слика или ќе останат во рамките само на лабораториската верификација,*
- дали испитуваните параметри од фибринолитичкиот систем можат да имаат апликативно значење, со намера да се превенира нивната евентуална прекумерна активација или инхибиција.*

ЗАКЛУЧОК

Со испитувањата кои ги направивме кај здравите испитаници, добивме податоци за периекстракциониот и периоперативниот период на орално-хируршки интервенции. Добиените резултати, нивната статистичка анализа и пресметувањето на коефициентите на корелација претставуваат обработени вредности на испитуваните параметри од клиничките и параклиничките испитувања.

Анализата овозможи попрецизно да се определи фибринолитичката активност на крвта во текот на орално-хируршките интервенции и да ги изведеме следниве заклучоци:

1. Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз хемостазата и тоа преку влијанието врз носителите на целулараната и хуморалната хемостаза, важни како паралелни учесници со фибринолитичкиот систем.
2. При изведувањето на орално-хируршки интервенции, утврдени се квалитативни и квантитативни промени на тромбоцитите, верифицирано е статистички значајно намалување на нивниот бројот ($p < 0,01$) и нивна зголемена агрегација со ADP ($p < 0,05$).
3. Хуморалната хемостаза, во текот на орално-хируршките интервенции покажа активирање, кое се гледа во продолжените коагулациони времиња, кои доведуваат до ангажирање и делумно истрошување на авторегулаторните механизми. Вредностите на продолженото тромбинското време укажуваат дека настапило транзиторно нарушување, а опоравувањето сепак настапува брзо и правовремено.
4. Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз фибринолизата со ослободување на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем.
5. Висока сигнификантна статистичка разлика во однос на тестот на венска стаза ($p < 0,01$), покажа зголемени вредностите на проактиваторите на фибринолизата по извршените интервенции кај двете испитувани групи, што се должи на зголемено ослободување од ендотелот на крвните садови, а укажува за фибринолитичкиот капацитет и можно оштетување на ендотелот на крвните садови во текот на интервенциите.
6. Специфичниот и селективниот имуноензимски тест на фибринолитичката активност покажа зголемени вредности на *t*-Pa пред интервенциите во однос на вредностите кај контролната група, и извесно намалување по орално-хируршките интервенции (висока статистички

сигнификантна разлика - $p < 0,01$). Овие вредности корелираат со зголемените вредности на PAI-1, што укажува за компензаторно зголемување на PAI-1, ослободен од ендотелот, со цел да се неутрализираат зголемените вредности на ослободениот t-Па. Компонентите на фибринолитичкиот систем покажаа умерена и средно јака меѓусебна позитивна корелација.

7. Со респект кон современите сознанија, посочените параметри на фибринолитичкиот систем, t-Па и PAI-1, како најсензитивни маркери за виталната реакција кон хируршкиот стрес на, а детерминирани во на шето испитување, сметаме дека дадовме одговор на поставените цели, со изработката на клиничката проценка на фибринолитичката активност на крвта, при орално-хируршките интервенции.

8. Од вредностите на испитаните витални параметри, крвениот притисок и пулсот, како и од податоците за присуство на стравот и болката пред и во текот на извршените интервенции, се доби јасна слика за стресната реакција кај нашите испитаници. Промените на вредностите на дијастолниот крвен притисок и пулсот ја потврдуваат психичката димензија на орално-хируршките интервенции.

9. Корелација на параметрите од фибринолитичкиот систем со параметрите од контролните прегледи (едемот, хематомот, алвеолитот), кај двете испитувани групи, оди во прилог на поставената хипотеза дека постои корелација помеѓу вредностите на t-Па и PAI-1 по интервенциите, од една страна, и тежината на клиничката слика на постекстракциониот и постоперативниот период, од друга страна.

10. Имајќи го предвид различниот индивидуален одговор на испитаниците во текот на интервенциите, како и од утврдените резултати од нашето испитување, може да се заклучи и потенцира дека се наметнува потреба од продлабочена интердисциплинарна соработка со специјалистите-коагулационисти, воедно и како императив за идни поопсежни и подлабоки испитувања за прашањата од хемостазата што би биле предмет на следни истражувања.

Литература

1. **Asakai R**, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med* 1991; 325(3): 153 - 8.
2. **Attivissimo LA**, Lichtman SM, Klein I. Acquired von Willebrand's syndrome causing a hemorrhagic diathesis in a patient with hypothyroidism. *Thyroid*. 1995; 5 (5): 399 - 401.
3. **Baldin C**, Bedeschi G, Beltrame M, Storti E. Sull'impiego di colla di fibrina umana (Tissucol) in odontostomatologia. *G Stomatol Ortognatodonzia* 1985; 4(2): 69 -75.
4. **Bartlett J**, Sweeney J, Sadowsky D. Exodontia in combined factor V and factor VIII deficiency. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 537 - 9.
5. **Bartowsky SB**, Heczko P B, Lisiewicz J, Dorozynski J, Kurek M. Combined treatment with antibiotic, heparin and streptokinase - a new approach to the therapy of bacterial osteomyelitis. *J Craniomaxillofac Surg* 1994; 22 (3): 167 - 76.
6. **Berliner S**, Horowitz, Martinowitz U, Branner B, Seligsohn U. Dental Surgery in patients with severe factor XI deficiency without plasma replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 4: 465 - 8.
7. **Betts JN**, Makowski G, Shen Y, Hersh VE. Evaluation of topical viscous 2% lidocaine jelly as an adjunct during the management of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53: 1140 - 4.
8. **Biggs R**. Human blood coagulation, homeostasis and thrombosis. Black well Scientific Publication, 1 Ed, Oxford, 1972.
9. **Billio A**, Pescosta N, Rosanelli C, Amaddii G, Fontanella F, Coser P. Successful short - term oral surgery prophylaxis with rFVIIa in severe congenital factor VII deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 249 - 50.
10. **Bloom AL**, Thomas DP. Hemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone, 1 Ed., Edinburg - London - Melbourne - New York , 1981.
11. **Bonnine FL**. Effect of chlorhexidine rinse on the incidence of dry socket in impacted mandibular third molar extraction sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 154 - 8.
12. **Catelani JE**, Harvey S, Ericksin SH, Cherkin D. Effect of oral contraceptive cycle on dry socket (localized alveolar osteitis). *J Am Dent Assoc* 1980; 101 (5); 777-80.
13. **Cenić D**, Lekić D. Patofiziologija bola. Medicinska knjiga, Beograd, 1994; 51-2, 82.
14. **Chapnik P**, Diamond LH. A review of dry socket: A double-blind study on the effectiveness of clindamycin in reducing the incidence of dry socket. *J Can Dent Assoc* 1992; 58 (1): 43 - 52.
15. **Cohen M**, Slmecek J. Effects of gender-related factors on the incidence of

- lokalized alveolar osteitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79 (4): 416 - 22.
16. **Gallus AS**, Chooi CC, Konetschnik F, Goodall KT. Oral contraceptives and surgery: reduced antitrombin antifactor Xa levels without postoperative venous thrombosis in low-risk patients. *Thromb Res* 1984; 35 (5): 513 - 26.
 17. **Gavotto AC**. Interactions of prostaglandin E1, bradykinin and histamine and the increase of plasma fibrinogen in rats. *Prostaglandins* 1985; 30 (5); 879 - 86.
 18. **Gregory EW**, Schaberg SJ. Experimental use of fibrin sealant for skin graft fixation in mandibular vestibuloplasty. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44 (3):171 - 6.
 19. **Gersel-Pedersen N**. Fibrinolytic activity of salivary euglobulin fractions precipitated at pH 5.9 or 6.4 before and after mixing with blood. *Int J Oral Surg* 1980; 9 (3): 190 - 7.
 20. **Gersel-Pedersen N**. Fibrinolytic activity of blood and saliva before and after oral surgery. *Int J Oral Surg* 1981; 10(1): 114 - 21.
 21. **Glueck CJ**, McMahon RE, Bouquot JE, Stroop D, Tracy T, Wang P, Rabinovich B. Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81 (5): 557 - 66.
 22. **Glueck CJ**, McMahon RE, Bouquot JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang P. A preliminary pilot study of treatment of trombophilia and hypofibrinolysis and ameloration of the pain of osteonekrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85 (1): 64 - 73.
 23. **Grant PJ**. Hormonal regulation of the acute haemostatic response to stress. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1(3): 299 - 306.
 24. **Grant PJ**, Medcalf RL. Hormonal regulation of haemostasis and the molecular biology of the fibrinolytic system. *Clin Sci* 1990; 4: 3 - 18.
 25. **Grant PJ**. The fibrinolytic system in health and disease. *Thrombosis* 1992; 2:12 - 9.
 26. **Grignani G**, De Rysky C. Diatesi emorragiche e chirurgia odontostomatologica. *Minerva Stomatol* 1990 ; 39 (10): 789 - 96.
 27. **Gruppo R**, Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, Rabinovich B, Becker A, Tracy T, Wang P. The pathophysiology of alveolar osteonecrosis of the jaws: anticardiolipin antibodies, thrombophilia, and hypofibrinolysis. *J Lab Clin Med* 1996; 127 (5): 481 - 8.
 28. **Herold J**, Falwort MA. Disseminated intravaskular coagulopathy presenting as a bleeding tooth socket. *Br Dent J* 1994; 177 (1): 21 - 2.
 29. **Hoffmann R**. The trombo-embolic risk in surgery. *Hepatogastroenterology* 1991; 38 (4): 272 - 8.
 30. **Hooley RJ**, Golden PD. The effect of polylactic acid granules on the incidence of alvolar osteitis after mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral*

- Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 279 - 83.
31. **Janev J.** Primena na "Emeh"-ot vo oralnata hirurgija. *Maked Stomat Pregled* 1978; 2 (4): 385 - 7.
 32. **Jespersen J.** Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. *Danish Med Bulletin* 1988; 35: 1 - 33.
 33. **Kaličanin P, Lečlć - Toševski D.** Knjiga o stresu. *Medicinska knjiga, Beograd*, 1994: 14 - 8, 55 - 70.
 34. **Kamat GS, Michelson DA et al.** Fibrinolysis Inhibits Shear Stress - Induced Platelet Aggregation. *Circulation* 1995; 92 (06): 1399 - 1407.
 35. **Kehlet H.** The stress respons to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand Suppl* 1989; 550: 22 - 8.
 36. **Kostovska BS.** Dijagnosti~ko i prognosti~ko zna~ewe na proaktivatorite na fibrinoliti~kiot sistem vo definiraweto na trombofili~nite sastojbi, (doktorska disertacija). *Medicinski Fakultet, Skopje*, 1994.
 37. **Kostovska S, Dzhekova-Stojkova S, Dejanov I, Krstevska M.** Plasminogen activator inhibitor-1 in relation to lipid metabolism in deep venous thrombosis. 10-th IFCC, 12-th SFBC, European Congress of Clinical Chemistry (Abstract book) - Nice, 1993; 444.
 38. **Kostovska S, Lazova D, Dejanov I, Damevska O.** PAI-1 AG with deep and superficial venous thrombosis with Elisa method. *Balkan Journal of Clinical Laboratory, (Abstract book) - Belgrade*, 1995; 59.
 39. **Kostovska S.** Hemostaza, vo Nikodievi} B. i sor., *Sovremena dijagnostika i terapija vo medicinata - 2000 - (prira~nik za lekari)*, *Medicinski fakultet, Skopje*, 2000; 213 - 24.
 40. **Kweider M, Lowe GD, Murrau GD, Kinane DF, McGowan DA.** Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardialinfarction ? *Scott Med J* 1993; 38 (3): 73 - 4.
 41. **Lasaridis N, Merten A.** Experiences from the use of Fibrinkleber in oral and maxillofacial surgery. *Hell Stomatol Chron* 1989; 33 (1): 45 - 5.
 42. **Leebeek FW, Stibbe J, Knot EA, Kluft C, Gomes MJ, Beudeker M.** Mild haemostatic problems associated with congenital heterozygous alpha2-antiplasmin deficiency. *Thromb Haemost* 1988; 59 (1): 96 - 100.
 43. **Lucas ON, Albert TW.** Epsilon aminocaproic acid in hemofiliacs undergoing dental extractons: a concise review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51(2): 115-20.
 44. **Manabe M, Tsujimaki M, Kakuta S, Nagumo M.** Acquired factor X deficiency: An experience with multiple tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 1993 ; 51: 922 - 4.
 45. **Mannucci PM. et al.** Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concetrate in congenitally deficient patients. *Blood* 1994; 84 (4): 1314

46. **Martinowitz U**, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. *Thromb-Haemost.* 1995 Jul; 74 (1): 486 - 92.
47. **Masuck R**, Klammt J. Zur Role der Fibrinolyse bei der Pathogenese der Alveolitis nach Zahnextraction. Vorlaufige Mitteilung. *Dtsch Stomatol* 1991; 41 (8): 295 - 6.
48. **Matthew IR**, Browne RM, Frame JW, Millar BG. Tissue response to a haemostatic alginate wound dressing in tooth extraction sockets. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31 (3): 165 - 9.
49. **McCance K**, Huether S. *Pathophysiology, Thr Biologic Basis for Disease in adults and Chidren.* Mosby, II ed. St. Louis, Baltimor, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994.
50. **McDonough RJ**, Nelson CL. Clinical implications of factor XII deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68 (3): 264 - 6
51. **Miller RD.** *Anesthesia*, Churchill Livingstone, II ed. New Jork - Melburne, 1988.
52. **Modig J.** Influence of regional anesthesia, local anesthetics, and sympathicomimetics on the pathophysiology of deep vien thrombosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1989; 550: 119 - 24.
53. **Mohajder M**, Braus DF, Myers A, Shermet R, Krauss JK. CT - stereotactic fibrinolysis of spontaneous intracerebral hematomas. *Neuro Surg Rev* 1992; 15 (2): 105 - 10.
54. **Moller JF**, Petersen JK. Efficacy of a fibrin sealant on healing of extraction wounds *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17 (2): 142 - 4.
55. **Moser K**, Stein M. *Fibrinolysis and venous thromboembolism.* Chicago, Year Book Medical Publisher 1973.
56. **Nazzaro P.** *Stress response and high blood pressure.* Mosby - Wolf Medical Communication, London, 1996.
57. **Niemi TT**, Kuitunen AH, Vahtera EM, Rosenberg PH. Haemostatic changes caused by i.v. regional anaesthesia with lignicain. *Br J Anesth* 1996; 76(6): 822-8.
58. **Nitzan DW.** On the genesis of "dry socket". *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41 (11): 706 - 10.
59. **Ogura N**, et al. Effect of *Campylobacter rectus* LPS on plasminogen activator - plasmin system in human gingival fibroblast cells. *J Periodontal Res* 1995; 30 (2): 132 - 40.
60. **Peerschke EI.** Platelet membrane alterations induced by the local anesthetic dibucain. *Blood* 1986; 68 (2): 463 - 71.
61. **Pélisser A**, Arnault N, Pélisser-Gele B. Hemorragies d'origine dentaire: les tehniques locales d'hemostase. *Actual Odontostamatol Paris* 1990;44(170):307-22.

62. **Petersen JK**. Clinical experience in oral surgery with human fibrin sealant. *Int Dent J* 1985; 35 (4): 277 - 9.
63. **Petersen JK**, Milgrom P. Profilaksa i terapija na bolkata vo maksilofacijalno podra~je. NIP Studentski zbor, Skopje, 1995; 15.
64. **Pocker ID**, Reade PC, Cook RM. Factor XI deficiency disclosed following haemorrhage related to a dental extraction. *Aust Dent J* 1990; 35 (3): 258 - 60.
65. **Raikkonen K**, Lassila R, Keltikangas-Jarvinen L, Hautanen A. Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in health middle-age men. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 (3): 363 - 7.
66. **Ragsdale CG**, Arend WP. Characteristics of fibrinolytic enzyme release from human monocytes. *Clin Exp Immunol* 1981; 46 (1): 214 - 24.
67. **Rakocz M**, Lavie G, Martinowitz U. Glanzmann's thrombasthenia: the use of autologous fibrin glue in tooth extractions. *ASDC J Dent Child* 1995; 62(2): 29 - 31.
68. **Ramström G**, Blombak M, Edberg N, Johansson H, Ljungberg B, Schulman S. Oral surgery in patients with hereditary bleeding disorders. A survey of treatment in the Stockholm area (1974-1985). *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18(6): 320 -2.
69. **Ratnoff O**, Forbes Ch. *Disorders of Hemostasis*. 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto, Motreal, Sydney, Tokio, 1991.
70. **Rodeghiero F**, Castaman G, Mannucci PM. Clinical indications for desmopressin (DDAVP) in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood-Rev* 1991; 5(3): 155 - 61.
71. **Rogerson KC**. Hemostasis for dental surgery. *Dent Clinic N Amer* 1995; 39 (3): 649 - 62.
72. **Roggia S**, Albera G, Curioni L, Moniaci D. Tecnica fotocoagulativa a raggi infrarossi nella prevenzione delle complicanze emorragiche in odontostomatologia. *Minerva - Stomatol* 1990; 39 (1): 63 - 7.
73. **Rosenfeld BA**, Faraday N, Campbell D, Dorman T et al. Preoperative platelet reactivity and the effects of clonidine. *Anesth* 1993; 79 (2): 255 - 61.
74. **Rosenfeld BA**, Nguyen ND, Sung I, Faraday N. Neuroendocrine stress hormones do not recreate the postoperative hypercoagulabile state. *Anesth Analg* 1998; 86(3): 640 - 5.
75. **Sakata Y**, Morimoto A, Murakami N. Effects of electrical stimulation or local anesthesia of the rabbit's hypothalamus on the acute phase response. *Brain Res Bull* 1993; 31 (3 - 4): 287 - 92.
76. **Saulnier J**, Conrad J, Horellou MH, Schuhmann C, Samama M. Modifications de l'activite fibrinolytique en chirurgie odonto-stomatologique: role du stress. A propos de 94 observations. *Ann Chir* 1980; 34 (4): 290 - 6.

77. **Savić Č, Belkić K.** *Centralni mehanizmi stresa i kardiovaskularni odgovor. Savremena administracija, Beograd, 1995: 3 - 4, 20 - 2.*
78. **Seguin P, Beziat JL, Cros P, Bouillot A, Freidel M.** *Interet du Tissucol en stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1985; 86(3): 189 - 91.*
79. **Schroeder S, Krupp M, Tierney L, McPhee S.** *Current Medical Diagnosis & Treatment. Appeltan & Lange, California, 1989.*
80. **Sharma CP, Hari PR.** *The effect of anesthetics and analgesic on protein adsorption, platelet adhesion, and plasma recalcification time of blood-polymer interface. Artif Organs 1991; 15 (6): 498 - 502.*
81. **Shimada M, Matsumata T, Yamamoto K, Itasaka H, Taketomi A, Sugimachi K.** *Initiation of a fibrinolytic system in hepatic resection: the roles of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1. Surg Today 1994; 24(9): 780 - 4.*
82. **Shinohara M, Kurokawa H, Yoshihava Y, Kokubu S. et al.** *Responses to surgical stress in blood coagulation and fibrinolysis, platelet counts and thromboxane B2 after esophageal cancer operation. Rinsho Byori 1997; 45 (2): 179 - 84.*
83. **Shira BR.** *Epsilon aminokaproic acid in hemophiliacs undergoing dental extractions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1981; 51 (2): 115 - 20.*
84. **Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S.** *Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. J Oral Maxillofac Surg 1986; 44 (9): 703 - 7.*
85. **Sindet-Pedersen S, Gram J, Jespersen J.** *Characterization of plasminogen activators in unstimulated and stimulated human whole saliva. J Dent Res 1987; 66(6): 1199 - 203.*
86. **Sindet-Pedersen S.** *Haemostasis in oral surgery - the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and clinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. Dan Med Bull 1991; 38(6): 427 - 43.*
87. **Sprengers ED, Kluft C.** *Plasminogen activator inhibitors. Blood 1987; 69: 381 - 7.*
88. **Stajčić Z, Baklaja R, Elezović I, Rolović Z.** *Primary wound closure in haemophiliacs undergoing dental extractions. J Oral Maxillofac Surg 1989; 18: 14-16.*
89. **Stajčić Z.** *Anatomska osnova orofacijalnog bola vo Todorović Lj, Petrović V, Avramović K, Stajčić Z. Anestezija u stomatologiji. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1990; 13.*
90. **Svajhler T, Knezevic G.** *Utjecaj anestezije na pojavu postekstrakcijskih komplikacija. Acta - Stomatol - Croat 1990; 24 (4): 241 - 51.*

91. **Takahashi Y**, et al. Hereditary partial deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 associated with a lifelong bleeding tendency. *Int J Hematol* 1996; 64 (1): 61 - 8.
92. **Tanimura LK**, Weddell JA , McKown CG, Shapiro AD, Mulherin J. Oral management of patient with a plasminogen activator inhibitor (PAI-1) deficiency: case report. *Pediatr Dent* 1994; 16 (2): 133 - 5.
93. **Tsay W**, Shen MC. Experience of desmopressin (DDAVP) administration in patients with congenital and aquired bleeding disorders. *J Formos Med Assoc* 1992; 91 (10): 962 - 9.
94. **Tsuda H**, Mizuno Y, Hara T, Ohtsuki T, Ueda K, Matsuzaki K, Watanabe T. A case of congenital factor V deficiency combined with multiple congenital anomalies: successful management of palatoplasty. *Acta - Haematol.* 1990; 83 (1): 49 - 52.
95. **Tsuji K**, Eguchi Y, Kodama M. Postoperative hypercoagulable state followed by hyperfibrinolysis related to wound healing after hepatic resection. *J Am Coll Surg* 1996; 183 (3): 230 - 8.
96. **Turcotte JY**. L'aveolite, qu'en est- il aujourd'hui. *J Can Dent Asssoc* 1997; 63 (3): 206 - 10.
97. **Umino M**, Ohwatari T, Masuda T, Kubota Y. Efects of extensive oral surgery and hemorrhage on coagulation and fibrinolysis. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51 (5): 499 - 505.
98. **Velickovski B**, Janev J. Orofacijalni bolni sindromi vo Bogdanovski I, Nakova M, i sor. *Za stomatoloskata bolka. Stomatoloski Klinicki Centar, Skopje*, 1998; 83 - 100.
99. **Verstraete M**. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29 (3): 236 - 61.
100. **Vogel C**. Verhalten des fibrinstabilisierenden Gerinnungsfaktors XIII bei Nachblutungen nach Zahneextraktionen. *Dtsch Zahnarztl Z* 1980; 35 (1): 137 - 8.
101. **Watzke I**, Watzke H. Thromboembolic risk factors in patients undergoing maxillofacial surgery for malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67(2): 137 - 40.
102. **Wepner F**, Fries R, Platz H. The use of the fibrin adhesion system for local hemostasis in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40 (9): 555 - 8.
103. **Wittkamp AR**. Fibrin glue as cement for HA - granules. *J Craniomaxillofac Surg* 1989; 17 (4): 179 - 81.