

# Rizični pacijenti (II. dio)

Matej Par<sup>1</sup>, Nika Španović<sup>1</sup>, prof.dr.sc. Irina Filipović-Zore<sup>2</sup>

[1] Studenti 5. godine

[2] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Hematološki poremećaji

### Anemija

Postupanje s pacijentom ovisit će o uzroku i stupnju anemije. U podlozi anemije često se nalazi neka kronična bolest (12), npr. peptički ulkus ili različiti karcinomi, pa je potrebno kroz detaljnu anamnezu i fizikalni pregled pokušati pronaći mogući uzrok anemije i pacijenta uputiti liječniku na daljnje pretrage i liječenje. Budući da stomatološki zahvati najčešće ne uzrokuju veći gubitak krvi niti povećanu potrebu za oksigenacijom tkiva, većini pacijenata s anemijom možemo pružiti uobičajeni tretman. Pacijente kojima je koncentracija hemoglobina iznad 11 g/dL i koji nemaju simptoma (hiperkinetski krvotok – kompenzatorna tahikardija, tahipneja, povećani minutni volumen) možemo bez opasnosti podvrgnuti uobičajenim postupcima. Pritom treba imati na umu da blaga anemija može biti sekundarno stanje neke puno ozbiljnije bolesti (npr. maligniteti) koja može ugrožavati zdravstveno stanje pacijenta više od same anemije. Pacijenti kojima je hemoglobin ispod 11 g/dL, imaju dispneju/tahipneju i tahikardiju te zasićenje kisikom manje od 91% rizična su skupina i prije stomatološkog zahvata bi trebalo konzultirati hematologa u svrhu liječenja anemije (liječenjem uzroka anemije i/ili transfuzijom eritrocita).

### Poremećaji leukocita

Važno je tijekom korektno uzete anamneze prepoznati poremećaje bijelih krvnih stanica, prije svega one zloćudne prirode – leukemije i limfome. Pacijenti s neprepoznatim poremećajem leukocita kojima je izveden oralnokirurški zahvat imat će komplikacije koje uključuju: produljeno krvarenje, usporeno zarastanje rana i povećani rizik od infekcije. Podatak o zloćudnoj bolesti limfnog sustava možemo dobiti od pacijenta (anamneza) ili na temelju fizikalnog nalaza: akutni gubitak težine, vrućica duljeg trajanja, povećani limfni čvorovi i

sklonost krvarenju upućuju na malignu bolest. Pacijente s takvim simptomima treba uputiti liječniku na obradu i liječenje.

Oboljeli od zloćudnih bolesti limfnog sustava liječe se kemoterapijom i radioterapijom koje su popraćene mnogim neugodnim i opasnim nuspojavama. Zato je stomatološki tretman potrebno prilagoditi specifičnostima njihove bolesti i terapije (13).

Prije početka terapije trebalo bi što temeljitije sanirati situaciju u ustima, budući da su zahvati izvedeni tijekom terapije praćeni nizom komplikacija (krvarenje, infekcije, sporo cijeljenje) i stoga ih nastojimo izbjegavati. Trebalo bi sanirati kariozne lezije, promijeniti stare i dotrajale ispune, liječiti parodontne bolesti te izvaditi zaostale korijenove i zube zahvaćene uznapredovanim parodontitisom. Ekstrakcije trebaju biti obavljene minimalno 10 – 14 dana (a poželjno je 3 tjedna) prije početka kemoterapije ili radioterapije. Budući da je kemoterapiju/radioterapiju poželjno započeti u što kraćem roku nakon postavljanja dijagnoze, stomatološki tretman treba obaviti što prije da bi se potom moglo početi s terapijom.

Tijekom terapije trebalo bi izbjegavati veće i teže zahvate, a jednostavnije i hitne treba provesti uz posebne mjere opreza. Pacijent je ugrožen zbog svoje osnovne bolesti, a stanje mu još dodatno pogoršavaju brojne nuspojave kemoterapije/radioterapije (14). Komplikacije do kojih dolazi su: neutropenija i podložnost infekcijama, oportunističke infekcije, mukozitis, poremećaji koagulacije i produljeno krvarenje te eventualno graft versus host reakcija u primatelja koštane srži. Neutropenija nastaje kao posljedica supresije normalne leukopoeze malignim stanicama, ali i djelovanjem antineoplastične terapije. Pacijenti s neutropenijom često imaju akutni gingivitis i ulceracije na oralnoj sluznici. Dugotrajnija (kronična) neutropenija dovest će do širenja upale dublje u parodont, pa dolazi do destrukcije parodonta s gubitkom pričvrstka. Budući da navedene promjene potiču

mikroorganizmi biofilma, dosljedno provođenje oralne higijene ključno je za njihovo ublažavanje i sprečavanje. Upalne promjene oralne sluznice u neutropeničnih pacijenata imaju slabije izraženu kliničku sliku: zbog izostanka obrambene reakcije, znakovi upale (edem, crvenilo) su slabije izraženi, a lezija se najčešće prezentira u obliku ulceracija. Infekcije su često uzrokovane „neobičnim“ uzročnicima, tj. onima koji kod zdravih ljudi ne uzrokuju bolesti oralne sluznice, npr. *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* itd. Oportunističke infekcije često nastaju jer je pacijent imunokompromitiran – maligni leukociti ometaju normalnu leukopoezu, a usto su nezreli i poremećene funkcije. Imunosni sustav je još dodatno oslabljen kemoterapijom, a zbog učestalih infekcija pacijenti uzimaju antibiotike širokog spektra. Sve to stvara uvjete za razvoj oportunističke infekcije, koja može biti bakterijska, virusna ili gljivična. Najčešće se javlja pseudomembranozna kandidijaza na oralnoj sluznici, a u slučaju ozbiljnije imunosupresije može doći do septikemije i sustavne infekcije. Često se javlja i rekurentna infekcija herpes simplex virusom – lezije su veće i sporije zacjeljuju od onih u imunokompetentnih pacijenata. Također se mogu javiti i varicella-zoster i citomegalovirusne infekcije. Mukozitis nastaje duž cijelog gastrointestinalnog sustava jer kemoterapija uništava epitelne stanice koje se brzo dijele. Promjene tipično nastaju 7 – 10 dana nakon početka uzimanja citostatika, a prestaju po završetku terapije. Sluznica je crvena, edematozna, mekana i bolna, a ljuštenjem epitela nastaju ulceracije. One su podložne sekundarnoj infekciji i mogu biti izvor ozbiljne sistemne infekcije. Za ublažavanje komplikacija mukozitisa najvažnija je dobra oralna higijena potpomognuta lokalnim antisepticima (npr. klorheksidin) i antimikrobnim lijekovima. Bol se može kontrolirati topikalnom primjenom lokalnih anestetika ili nesteroidnim analgeticima-antipireticima. Poremećaj koagulacije

rezultat je smanjenog broja trombocita zbog supresije trombocitopoeze malignim stanicama te djelovanjem citostatika. Pacijenti imaju područja submukoznih krvarenja različitih dimenzija, posebice na mjestima gdje je sluznica izložena jačem mehaničkom opterećenju. Krvarenja iz gingive nastaju spontano ili kao posljedica četkanja upalno promijenjene gingive. U slučaju težeg gingivalnog krvarenja koje ne prestaje, potrebno je primijeniti mjere lokalne hemostaze – želatinske spužvice, trombinske preparate ili antifibrinolitičke tekućine za ispiranje. Pri planiranju stomatološkog tretmana, na dan zahvata trebalo bi provjeriti broj trombocita i vrijeme krvarenja. Ako je vrijeme krvarenja produženo, a broj trombocita manji od  $50.000/\text{mm}^3$ , opsežnije i invazivne stomatološke zahvate trebalo bi odgoditi dok se stanje ne popravi. Kod težeg krvarenja ili potrebe za hitnim zahvatom može se dati transfuzija trombocita. Graft versus host reakcija (GvHR) nastaje u pacijenata kojima je transplantirana koštana srž. Alogena koštana srž razvija imunosnu reakciju protiv stanica i tkiva primatelja. To je teško stanje koje ugrožava život pacijenta, a manifestira se sluzničnim ulceracijama, sicca-sindromom (kserostomija, kseroftalmija, mukoizitis), disfagijom, proljevima, oštećenjem jetre i ostalih organa. Da bi se reakcija spriječila/ublažila, pacijent prima imunosupresivnu terapiju, što ga čini podložnim infekcijama. Zaključno možemo reći da pacijentima s bolestima leukocita možemo pružiti uobičajeni tretman ako su dobrog općeg stanja te ako im je broj trombocita veći od  $50.000/\text{mm}^3$ , ukupni broj leukocita veći od  $2.000/\text{mm}^3$ , odnosno broj neutrofila veći od  $1.000/\text{mm}^3$ . U slučaju da je broj neutrofila ili ukupni broj leukocita manji od navedenih vrijednosti, a zahvat se hitno mora izvesti, preporučeno je dati antibiotsku profilaksu. Antibiotska profilaksa se preporuča i kod splenektomiranih pacijenata i to unutar prvih 6 mjeseci nakon splenektomije. Nakon terapije, pacijentu koji se oporavio od bolesti ili je u stadiju remisije, možemo pružiti uobičajeni tretman, pod uvjetom da mu je opće stanje zadovoljavajuće, a broj leukocita i trombocita unutar normalnih granica.

### Poremećaji krvarenja i antikoagulantna terapija

Pacijenti s različitim poremećajima krvarenja vrlo su rizična skupina, pogotovo za

invazivnije oralno kirurške zahvate. Velik broj različitih stanja i bolesti može dovesti do poremećaja hemostaze i produljenog krvarenja. Budući da svaki od poremećaja može biti različito jako izražen, on može sasvim neznatno produljiti vrijeme krvarenja, uzrokovati znatno postoperativno krvarenje ili u najtežim slučajevima po život opasno krvarenje koje može dovesti do hemoragičkog šoka. Zbog velike raznolikosti ovih poremećaja i velike potencijalne opasnosti, najbolje se prije provođenja invazivnog zahvata savjetovati s hematologom. Prepoznavanje pacijenta s poremećajem krvarenja ključno je za sigurno pružanje stomatološkog tretmana. Na poremećaj krvarenja mogu ukazivati podaci dobiveni kroz (10):

#### 1. Anamnezu

- Poremećaji krvarenja u obiteljskoj anamnezi
- Produženo krvarenje nakon operacija ili trauma
- Uzimanje lijekova koji utječu na koagulaciju – acetilsalicilna kiselina, antikoagulansi, dugotrajna antibiotska terapija
- Bolest koja uzrokuje poremećaj krvarenja: leukemije, bolesti jetre i bubrega, hemofilija
- Spontana krvarenja, npr. epistaksa

#### 2. Fizikalni pregled

- Žutica (zbog hemolize), bljedilo (zbog anemije)
- Spider-angiomi
- Petehije, ekhimoze
- Ulceracije usne šupljine
- Hemartroze

#### 3. Laboratorijske testove

- Vrijeme krvarenja (za testiranje vazopastičkog mehanizma i agregacije trombocita)
  - Protrombinsko vrijeme (PV), odnosno INR (za testiranje vanjskog puta zgrušavanja)
  - Vrijeme zgrušavanja (za testiranje unutarnjeg puta zgrušavanja)
  - Broj trombocita
4. Prekomjerno krvarenje nakon kirurškog zahvata – u pacijenata s neprepoznatim i nedijagnosticiranim poremećajem krvarenja

Dalje slijedi prikaz najčešćih stanja u kojima je poremećeno zgrušavanje.

Pacijenti se hemofilijom (A, B) se razlikuju po težini svoje bolesti, ovisno o količini funkcionalnog faktora VIII ili IX u plazmi. Prema tome se hemofilija dijeli na lakši

oblik (neznatni manjak faktora VIII ili IX), srednje težak oblik (značajniji manjak ili disfunkcija faktora) i težak oblik (potpuni nedostatak ili disfunkcija faktora). Ovisno o težini bolesti i planiranom zahvatu, biti će potrebno kroz konzultaciju sa hematologom odrediti treba li pacijent primiti faktore koagulacije koji mu nedostaju (15). Neinvazivni postupci poput aplikacije pleksus ili intraligamentarne anestezije, endodontskog zahvata na nekrotičnoj pulpi i konzervativni zahvati mogu se obaviti i bez primjene koagulacijskih faktora. Za invazivnije postupke – provodnu anesteziju, parodontološku terapiju kao i sve kirurške zahvate potrebno je konzultirati hematologa koji će pacijentu odrediti nadomjestak potrebnog faktora. Po provedenom zahvatu, poželjno je mjerama lokalne hemostaze pospješiti nastanak ugruška, a pacijenta nakon 1 – 2 dana naručiti na kontrolni pregled. Postoperativno se za smanjenje boli preporuča koristiti paracetamol (acetaminofen), a ostale nesteroidne analgetike, posebice aspirin, poželjno je izbjegavati. U najtežim oblicima hemofilije, pacijenta je potrebno hospitalizirati i zahvat obaviti u bolnici zbog mogućnosti brze intervencije u slučaju težih komplikacija.

Bolesti jetre bilo koje etiologije mogu uzrokovati ozbiljne poremećaje krvarenja. Gubitkom funkcije većeg dijela jetrenog parenhima smanjuje se sinteza koagulacijskih faktora, a zbog eventualne portalne hipertenzije i posljedične splenomegalije i hipersplenizma dolazi do pojačane sekvestracije trombocita što uzrokuje trombocitopeniju. Kod pacijenata s bolesti jetre potrebno je kontrolirati PV (tj. INR) i broj trombocita, a ako su oni u granicama normale, pacijentu možemo pružiti standardni tretman. U slučaju nenormalnog nalaza (INR > 2 i/ili broj trombocita <  $50.000/\text{mm}^3$ ), prije zahvata je nužna konzultacija s hematologom da bi se poremećaj korigirao.

Dugotrajna antibiotska terapija uništava crijevnu floru koja proizvodi vitamin K, pa dolazi do njegove hipovitaminoze. Budući da je vitamin K važan kofaktor u sintezi faktora II, VII, IX i X, nastaje deficit tih komponenata koagulacijskog sustava. Slično se stanje javlja i u malapsorpcijskom sindromu, bilo da je on posljedica primarne bolesti crijeva ili poremećaja u apsorpciji vitamina topljivih u mastima. Rezultati testiranja PV (INR) pomoći će nam u odlučivanju o stomatološkom tretmanu kod takvih pacijenata.

ta: ako je  $INR < 2$ , pacijent je siguran za sve zahvate, a u slučaju većeg  $INR$ -a, invazivnije zahvate treba odgoditi i o daljnjem postupanju se savjetovati s hematologom.

Bolesti u kojima je poremećaju zgrušavanja uzrokovan oštećenjem žilne stjenke uključuju: različite autoimune bolesti, bolesti vezivnog tkiva, vaskulitis zbog infektivne bolesti i mnogobrojna druga stanja koja mijenjaju krvožilnu stjenku. Takve pacijente je relativno teško prepoznati, jer su postojeći testovi (vrijeme krvarenja) nepouzdan.

### Antikoagulacijski i antiagregacijski lijekovi

Određeni broj pacijenata, posebice starijih i onih s kroničnim bolestima, trajno ili privremeno uzima antikoagulacijsku terapiju. Kod njih je tijekom uzimanja anamneze potrebno dobiti podatak o lijekovima koje uzimaju i kroz konzultaciju s njihovim liječnikom odrediti trebaju li i smiju li terapiju privremeno prekinuti. Eventualni prekid terapije ovisit će o prirodi planiranog zahvata i o težini osnovne bolesti (16), a odluku o prekidu nikad ne bi smio donositi stomatolog sam, bez konzultacije s liječnikom ili hematologom.

Acetilsalicilna kiselina (Aspirin) inhibira sintezu tromboksana, što ometa agregaciju trombocita. Usto smanjuje i otpuštanje trombocita iz koštane srži, ali to dolazi do izražaja tek pri većim terapijskim dozama. Kao antiagregacijsko sredstvo se koristi u liječenju ishemične bolesti srca i moždanog udara, a kao protuupalni lijek kod reumatskih bolesti. Također se široko koristi kao analgetik-antipiretik, pa ga mnogi pacijenti uzimaju „na svoju ruku“, često nekritički i u nepotrebno velikim količinama. Za uobičajene stomatološke i oralno kirurške zahvate terapiju acetilsalicilnom kiselinom nije potrebno prekinuti. Ako se u konzultaciji s hematologom zaključi da je terapiju ipak poželjno prekinuti, tada treba prekinuti minimalno 5 dana prije planiranog zahvata. Ako se nakon zahvata formira normalni ugrušak i nema produženog krvarenja, terapija acetilsalicilnom kiselinom može se nastaviti dan nakon zahvata.

Kumarinski antikoagulansi se profilaktički koriste kod pacijenata s povišenim rizikom od tromboze. Najčešće indikacije za njihovu primjenu su: fibrilacija atrijska, umjetni srčani zalisci, duboka venska tromboza i plućna embolija. Stupanj „antikoagu-


lacije“ postignut kumarinskim preparatima određuje se mjerenjem PV, odnosno  $INR$ .  $INR$  (International Normalized Ratio) je način izražavanja vrijednosti protrombinskog vremena koji je razvijen da bi se izbjegle razlike između pojedinih laboratorija. Naime, do razlika u mjerenjima dolazi zbog razlika u reagensima koje različiti laboratoriji koriste, pa se stoga dobivene vrijednosti iz različitih laboratorija PV ne mogu međusobno uspoređivati. Zato se PV „standardizira“ tako da se izračuna  $INR$ :  $INR$  se dobije tako da se izmjerena vrijednost PV podijeli s standardiziranom vrijednosti za određeni laboratorij. Uzimanjem kumarina koagulabilnost krvi se najčešće regulira tako da  $INR$  bude između 2.5 i 3.5. Kod svih pacijenata na kumarinskoj terapiji, prije zahvata je nužna konzultacija s hematologom. Na temelju izmjerenog  $INR$  i težine planiranog zahvata, hematolog će odlučiti treba li prekinuti terapiju: ako je  $INR$  između 2.0-3.0, terapiju najčešće ne treba mijenjati; za  $INR$  između 3.0-3.5 terapija treba biti prekinuta u slučaju opsežnijih oralno kirurških zahvata, a ako je  $INR$  veći od 3.5, terapiju obavezno treba prekinuti za sve zahvate. Nakon prekida terapije, treba pričekati 3-5 dana da bi djelovanje kumarina prestalo i  $INR$  se snizio. Na dan zahvata treba izmjeriti  $INR$  – ako je on manji od 2.0, tada možemo normalno provesti sve oralno kirurške zahvate. Ako dan nakon zahvata nema produženog krvarenja, terapija kumarinom može se nastaviti. Prema nekim nuputcima AHA, kumarinsku terapiju ne treba prekidati, a problem prekomjernog krvarenja se rješava lokalnom primjenom traneksamske kiseline, u obliku tekućine za ispiranje, tijekom 2 dana nakon zahvata. Također, neka istraživanja pokazuju da postoperativno krvarenje ne ovisi direktno o vrijednostima  $INR$  već samo o stupnju lokalne upale (17).

Pacijenti na terapiji heparinom najčešće su hospitalizirani, a nakon otpuštanja iz bolnice heparin će im biti zamijenjen kumarinskim preparatima. Heparin ima kratko vrijeme poluživota (1-2 sata), pa njegovo djelovanje prestaje već nakon 6 sati ako je primijenjen intravenski, odnosno nakon 24 sata ako je primijenjen subkutano. Nakon tog vremena možemo sigurno provesti invazivnije zahvate. Ako je slučaj hitan, zahvat možemo provesti i prije isteka tog vremena, tada ćemo učinke heparina antagonizirati uporabom protamin-sulfata. Pacijenti na

hemodijalizi primaju heparin, kod njih svi zahvati mogu biti izvedeni već sljedeći dan nakon hemodijalize. Pacijenti koji uzimaju heparin niske molekulske težine kroz duže vrijeme (npr. pacijenti s umjetnim kukom/koljenom, dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom) ne bi smjeli prekidati terapiju bez konzultacije s hematologom. Ako hematolog odluči da terapija može biti prekinuta, zahvat se obavlja 1-2 dana nakon prekida. Nakon obavljenog zahvata terapija heparinom se može nastaviti odmah nakon što se formirao ugrušak.

Neki pacijenti mogu istovremeno imati više faktora koji uzrokuju poremećaj krvarenja, npr. pacijent na terapiji kumarinom može imati bolest jetre. Takvi slučajevi zahtijevaju strogo individualni pristup i pažljivu procjenu hematologa o izvodenju svih invazivnijih zahvata i eventualno potrebnom prekidu antikoagulantne terapije.

Zaključno, kod svih pacijenata s poremećajima krvarenja potrebno je:

- savjetovati se s liječnikom/hematologom
- zahvat obaviti što poštenije
- koristiti mjere lokalne hemostaze
- nakon zahvata promatrati pacijenta sve dok mu se ne formira ugrušak i prestane krvarenje
- uputiti pacijenta da se obavezno javi u slučaju naknadnog krvarenja
- postoperativno izbjegavati uporabu NSAID, a posebice acetilsalicilne kiseline – analgetik izbora je paracetamol (acetaminofen)
- obaviti kontrolni pregled nakon 2-3 dana i procijeniti zacjeljivanje rane. 

### LITERATURA

12. **Gamulin S, Marušić M, Kovač Z et al.** Patofiziologija. 6<sup>th</sup> ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
13. **Oral Complications of Cancer Therapies:** Diagnosis, Prevention, and Treatment. NIH Consensus Statement Online 1989 Apr 17-19 [cited 2009 Apr 05];7(7):1-11.
14. **NCI.** Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ<sup>®</sup>) - Health Professional Version [database on the Internet]. 2008. [cited 2009 Apr 05]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/healthprofessional/allpages/print>

Preostale reference poznate uredništvu... \*