

بررسی تاثیر اسفنج ژلاتینی و شستن دهان با Tranexamic acid در جلوگیری از خونریزی پس از کشیدن دندان، در بیماران مصرف کننده وارفارین

علی پیمانی مجاور*، مریم سلطانی**#، حمید بخشی***

* استادیار گروه جراحی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

** دانشجوی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

*** مربی گروه مطالعات و توسعه آموزش علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

تاریخ ارائه مقاله: ۸۹/۶/۲۹ - تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۰/۲۹

Effect of Gelatin Sponge and Tranexamic Acid M.rinses on Prevention of Bleeding after Dental Extraction in Patients Taking Warfarin

Ali Peymani Mojaver*, Maryam Soltani**#, Hamid Bakhshi***

* Assistant Professor, Dept of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

** Student of Dental School, Rafsanjan, Iran.

*** Instructor, Dept of Medical Education Center (EDC), Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

Received: 20 September 2010; Accepted: 19 January 2011

Introduction: Management of postoperative bleeding in patients receiving warfarin, has always been one of the most challenges for dentists. Cessation in using warfarin 2-3 days before tooth extraction is one of the methods for preventing bleeding in these patients, but it may increase the risk of thromboembolism. The aim of this study was to use localized haemostatic drugs instead including gelatin sponge and tranexamic acid mouthwash.

Materials & Methods: In this clinical trial study, 22 patients who were currently receiving warfarin with INR range of 2-4 were selected. For each patient 3 teeth were extracted in several times. After extraction of each tooth, Gelatin sponge, Tranexamic acid 4/8% mouth wash and sterile gauze (without any haemostatic drug) were used. Tendency of bleeding in 66 teeth, 2 and 24 hours after extraction was checked. No suture was used for any patient. Data were analyzed with descriptive statistics (frequency and average) and Chi-square and Fisher's exact tests.

Results: Rate of bleeding in three groups were measured: Gelatin sponge: 9.1%, Tranexamic acid 4.8% mouthwash: zero and sterile gauze (without any haemostatic drug): 27.3% .

Conclusions: In patients treated with warfarin, interruption in use of warfarin for tooth extraction is not needed. Local haemostasis with tranexamic acid 4.8% mouthwash without any suture is sufficient.

Key words: Warfarin, tranexamic acid, gelatin sponge, INR.

Corresponding Author: aa_hs_88@yahoo.com

J Mash Dent Sch 2011; 35(1): 17-22.

چکیده

مقدمه: کنترل خونریزی در بیماران مصرف کننده داروهای ضد انعقادی مثل وارفارین همواره یکی از چالش‌های پیش روی دندانپزشکان بوده است. قطع مصرف وارفارین ۲-۳ روز پیش از کشیدن دندان از جمله راه‌های پیشگیری از خونریزی در این افراد است. اما این عمل همراه با افزایش خطر تشکیل لخته و ترمبوآمبولیسم می‌باشد. هدف از این مطالعه، استفاده از هموستازهای موضعی شامل اسفنج ژلاتینی و دهانشویه Tranexamic Acid به جای قطع مصرف وارفارین بود. مقدار INR، از طریق محاسبه نسبت زمان پروترومبین (PT) بیمار و مقدار استاندارد کنترل به دست می‌آید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، تعداد ۲۲ بیمار مصرف کننده وارفارین با میزان INR ۲ تا ۴، انتخاب شدند. برای هر بیمار سه دندان در زمان‌های مختلف کشیده شد. به ازای هر دندان کشیده شده به ترتیب از: اسفنج ژلاتینی، اسفنج ۴/۸٪ Tranexamic acid (به صورت

مولف مسؤل، نشانی: رفسنجان، دانشکده دندانپزشکی، گروه جراحی دهان، فک و صورت، تلفن: ۰۳۹۱-۸۲۲۰۰۳۹

E-mail: aa_hs_88@yahoo.com

دهانشویه) و گاز استریل (بدون استفاده از هموستاز موضعی) برای کنترل خونریزی استفاده شد. در مجموع تمایل به خونریزی برای ۶۶ دندان در زمان‌های ۲ و ۲۴ ساعت پس از کشیدن بررسی شد. برای هیچ کدام از روش‌های فوق از بخیه استفاده نشد. اطلاعات با استفاده از آمار توصیفی (فراوانی و میانگین) و آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان خونریزی در گروه‌های اسفنج ژلاتینی، ۴/۸٪ Tranexamic acid و گاز استریل به ترتیب، ۹/۱٪، صفر و ۲۷/۳٪ بود.

نتیجه‌گیری: در بیماران مصرف‌کننده وارفارین نیازی به قطع وارفارین یا کاهش دوز آن نیست. استفاده از ۴/۸٪ Tranexamic acid به عنوان هموستاز موضعی بدون استفاده از بخیه موثر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: وارفارین، Tranexamic acid، اسفنج ژلاتینی، INR.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۰ دوره ۳۵ / شماره ۱: ۲۲-۱۷.

مقدمه

ترومبوپلاستین از بافت مغز انسانی معرفی کرد و پیشنهاد کرد که نسبت PT، به عنوان Normalized Ratio International (INR) بیان شود.^(۱) مقدار INR، از طریق محاسبه نسبت زمان پروترومبین (PT) بیمار و مقدار استاندارد کنترل به دست می‌آید. بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند و نیاز به جراحی ناحیه دهان دارند، نیاز به مشاوره با پزشک خود در این زمینه دارند. اگر INR در روز جراحی بین ۱/۵ تا ۲ باشد جراحی مینور می‌تواند انجام شود. اما اگر INR بالاتر از ۲ باشد، وارفارین باید ۲-۳ روز قبل از جراحی قطع شود.^(۱)

جهت انجام اعمال دندانپزشکی در بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند، لازم است مصرف وارفارین به مدت ۲-۳ روز پیش از کشیدن دندان قطع شود، یا دوز آن کاهش پیدا کند و یا از داروی جایگزین مانند هپارین با وزن مولکولی کم، قبل از کشیدن دندان استفاده شود.^(۱) اثر تاخیری ۲-۳ روزه وارفارین و نیز قطع مصرف آن به مدت ۲-۳ روز پیش از کشیدن دندان، باعث کاهش ۶-۴ روزه دوز خونی وارفارین قبل از کشیدن دندان شده و خطر ایجاد ترومبوآمبولیسم را بالا می‌برد و در صورت ادامه مصرف دارو احتمال خونریزی پس از عمل در این افراد افزایش می‌یابد. خونریزی‌های کوچک می‌توانند باعث ایجاد تریسموس شوند، اما خونریزی‌های وسیع می‌توانند راه‌های هوایی را نیز مسدود کنند. به علت خطرات احتمالی که در صورت قطع و یا ادامه وارفارین

وارفارین یکی از رایج‌ترین داروهای خوراکی ضدانعقاد خون است که ممکن است به دلایل متعددی مانند فیبرینولیسین دهلیزی، آمبولیسم ریوی، سکنه‌های مغزی و قلبی و ... تجویز شود.^(۱) مکانیسم عملکرد ضدانعقادی وارفارین از طریق مهار فاکتورهای II، VII، IX و فاکتور X می‌باشد.^(۲-۷) تأثیر ضدانعقادی نهایی وارفارین تا هنگامی که فاکتورهای نرمال تشکیل‌دهنده لخته، خصوصاً پروترومبین، از گردش خون حذف شوند به تأخیر می‌افتد. دوز آستانه وارفارین ۳۶ تا ۷۲ ساعت بعد از مصرف دارو دیده نمی‌شود، که بیشتر به علت نیمه‌عمر پلاسمایی فاکتور II می‌باشد که تقریباً ۳ روز است.^(۸)

رایج‌ترین راه اندازه‌گیری اثرگذاری وارفارین، اندازه‌گیری زمان پروترومبین (PT) است. PT به کاهش فعالیت فاکتورهای X، II و VII حساس است، اما نسبت به کاهش فاکتور IX حساس نیست. سردرگمی در مورد محدوده درمانی مناسب وارفارین، به علت استفاده از ترومبوپلاستین‌های متفاوت در اندازه‌گیری PT، ایجاد شده بود که تغییرات قابل ملاحظه‌ای در حساسیت آن‌ها نسبت به فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، و همچنین پاسخ به وارفارین دیده می‌شد.^(۹) برای ارتقای استاندارد PT در هنگام مانیتورینگ درمان خوراکی ضدانعقادها، سازمان جهانی بهداشت (WHO) یک مرجع جهانی

Brazil) انجام شد. در هیچ کدام از موارد، پس از کشیدن دندان از بخیه استفاده نشد.

علت کشیدن دندان (پوسیدگی عمیق یا بیماری پریدنتال) به وسیله معاینه با سوند و آینه و گرفتن رادیوگرافی و پروب کردن بررسی شد. در صورت مشاهده بیماری پریدنتال پس از کشیدن دندان برای حذف بافت گرانولیشن، در ساکت دندان کورت کشیده شد. از آن جایی که مصرف ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی (NSAID)^۱ باعث افزایش ریسک خونریزی در افراد مصرف کننده وارفارین می‌شود، بیمارانی که ۲۴ ساعت قبل از مراجعه NSAID مصرف کرده بودند، از مطالعه حذف شدند. در صورت نیاز به مسکن فقط از استامینوفن با دوز ۵۰۰ میلی گرم استفاده شد. پس از کشیدن دندان، توصیه‌های معمول پس از کشیدن دندان شامل اجتناب از کشیدن سیگار در ۱۲ ساعت اول (در صورت تمایل شدید به کشیدن سیگار، عمل مکش را به آرامی انجام دهند)، اجتناب از تف کردن آب دهان در ۱۲ ساعت اول، اجتناب از فعالیت شدید در ۲۴-۱۲ ساعت اول به بیمار، داده شد.^(۱) برای کلیه بیماران مراحل مطالعه کاملاً توضیح داده شد و رضایت‌نامه آگاهانه اخذ شد. شماره تماس جراح به بیماران داده شد تا در صورت نیاز فوراً اقدامات لازم برای ایشان انجام شود.

برای ۲۲ بیمار مصرف‌کننده وارفارین، سه دندان (پرمولر) با فاصله زمانی یک هفته کشیده شد. سه روش زیر بر روی هر بیمار انجام شد.

در گروه A، پس از خارج کردن دندان در داخل ساکت، اسفنج ژلاتینی (Germany-Reoko) قرار داده شد. اسفنج ژلاتینی به صورت پک یا اسفنج خشک و یا اشباع شده از کلونید نقره وجود دارد. کلونید نقره یک اثر ضد میکروبی داشته و مقاومت ایجاد نمی‌کند. سپس یک

حین کشیدن دندان وجود دارد، اکثر دندان پزشکان عمومی بیماران مصرف‌کننده داروهای ضدانعقادی، خصوصاً وارفارین را برای کشیدن دندان به جراحان فک و صورت ارجاع می‌دهند.^(۱۲)

همان طور که می‌دانیم بخیه به طور رایج در کشیدن ساده یک دندان استفاده نمی‌شود، و خود این بخیه به عنوان جسم خارجی می‌تواند زخم را مستعد عفونت‌های ثانویه کند و نیز باعث بالا رفتن هزینه درمان و مراجعه مجدد بیمار به مرکز درمانی جهت کشیدن بخیه شود.^(۱) حال اگر بیماران بتوانند بدون تغییر در رژیم ضدانعقادی و استفاده از بخیه درمان شوند، کشیدن دندان در همان روز مراجعه بیمار برای وی انجام می‌شود. این کار می‌تواند برای بیمار راحت‌تر، سریع‌تر و ارزان‌تر باشد، و از لیست انتظار بیمارستان‌ها بکاهد.^(۱۲)

مواد و روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، تعداد ۲۲ بیمار مصرف کننده وارفارین با محدوده INR ۲ تا ۴، از هر دو جنس با میانگین سنی ۵۳/۷ سال، به طور تصادفی انتخاب شدند. مصرف وارفارین در این بیماران به علت بیماری‌های قلبی-عروقی یا مغز و اعصاب بود. جهت انجام این مطالعه ابتدا اقدام جلب نظر متخصصین قلبی-عروقی و مغز و اعصاب شهر رفسنجان شد تا بیمارانی را که برای آن‌ها وارفارین تجویز شده و نیاز به کشیدن دندان داشتند، به دانشکده دندان پزشکی ارجاع دهند. INR هر بیمار در همان روز بررسی شد. در این مطالعه، برای تمامی بیماران، خارج کردن ساده دندان بدون نیاز به فلپ انجام شد. به بیمارانی که توسط پزشک معالیشان توصیه به مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی شدند، یک ساعت قبل از کشیدن دندان، ۲ گرم آموکسی‌سیلین^(۱) داده شد. خارج کردن همه دندان‌ها توسط یک جراح و تحت بی‌حسی موضعی پریلوکائین ۳٪ با فلی پرسین (DFL-

1. Non steroidal Anti Inflammatory Drugs

موضعی مقایسه شد. وجود یا عدم وجود خونریزی در هر سه گروه بررسی شد. که نتایج به شرح ذیل آورده شده است:

در مجموع از ۲۲ بیمار، ۱۰ نفر زن (۴۵/۴ درصد) و ۱۲ نفر (۵۴/۵ درصد) مرد بودند. علت مصرف وارفارین در ۲۰ نفر (۹۰/۹ درصد)، بیماری قلبی-عروقی و در ۲ نفر (۹/۱ درصد) بیماری مغز و اعصاب بود. ۱۸ بیمار (۸۱/۸ درصد) قبل از کشیدن دندان نیازمند به پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک و ۴ نفر (۱۸/۱ درصد) بدون نیاز به پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک بودند. از ۶۶ دندان کشیده شده، ۳۳ دندان (۵۰ درصد) مربوط به فک بالا و ۳۳ دندان (۵۰ درصد) مربوط به فک پایین بود. علت کشیدن در ۶۰ دندان (۹۰/۹ درصد)، پوسیدگی عمیق و در ۶ دندان (۹/۱ درصد) بیماری پریودنتال بود. میانگین INR در افراد مورد مطالعه $2/88 \pm 0/8$ و میانگین سنی $53/7 \pm 10/5$ بود.

طبق جدول ۱ و آزمون دقیق فیشر، فراوانی خونریزی در سه گروه معنی‌دار بود ($P=0/022$) مقایسه گروه‌ها با رعایت تصحیح بن فرنی انجام شد که تفاوت بین گروه اسفنج ژلاتینی و $0/8/4$ Tranexamic acid از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین بین اسفنج ژلاتینی و گاز استریل نیز از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. اما تفاوت بین گروه $0/8/4$ Tranexamic acid و گاز استریل از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/01$) (با رعایت تصحیح بن فرنی).

گاز استریل به مدت ۲ ساعت در ناحیه قرار داده شد. در گروه B، پس از خارج کردن دندان، حفره توسط نصف آمپول $50\text{mg}/5\text{ml}$ Tranexamic acid (مهارکننده پلاسمینوژن-ضدفیبرینولیز) با غلظت $0/8/4$ ٪ (کاسپین-ایران) شستشو داده و گاز استریل به نصف دیگر آمپول آغشته گردید و گاز به مدت دو ساعت در محل قرار داده شد. از بیمار خواسته شد این کار را به مدت دو روز، روزی چهار بار هر بار به مدت ۲ دقیقه انجام دهد.

در گروه C، پس از خارج کردن دندان، بدون استفاده از هیچ ماده منعقدکننده موضعی، یک گاز استریل در محل قرار داده شد و از بیمار خواسته شد گاز را به مدت ۲ ساعت در محل نگاه دارد.

تمامی بیماران بعد از ۲ ساعت از نظر تشکیل لخته بررسی شدند. عدم تشکیل لخته در این مرحله، و نیز هر گونه خونریزی غیرقابل کنترل پس از ۲۴ ساعت، به عنوان خون ریزی فعال در نظر گرفته شد.

اطلاعات در نرم افزار SPSS با ویرایش ۱۶ وارد شد و با استفاده از آمار توصیفی (فراوانی و میانگین) و آزمون Chi-square و تست دقیق فیشر مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۲۲ بیمار مصرف‌کننده وارفارین صورت گرفت. برای هر بیمار ۳ دندان در زمان‌های مختلف کشیده شد. در مجموع ۶۶ دندان کشیده شد و اثر ۲ ماده اسفنج ژلاتینی و $0/8/4$ Tranexamic acid در جلوگیری از خونریزی نسبت به عدم استفاده از هموستاز

جدول ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی خونریزی پس از کشیدن دندان در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه						وضعیت خونریزی
گاز استریل		Tranexamic acid $0/8/4$		اسفنج ژلاتینی		
تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۶	(۲۷/۳)	۰	(۰/۰)	۲	(۹/۱)	داشته است
۱۶	(۷۲/۷)	۲۲	(۱۰۰/۰)	۲۰	(۹۰/۹)	نداشته است

بحث

در مطالعه انجام شده بر روی بیماران مصرف‌کننده وارفارین، تاثیر استفاده از هموستازهای موضعی مانند اسفنج ژلاتینی و $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ در مقایسه با عدم استفاده از هموستاز موضعی در این افراد بدون قطع یا کاهش دوز دارو بررسی شد. تفاوت میزان خونریزی در گروه $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ و گروه بدون هموستاز موضعی از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/01$). اما بین گروه‌های اسفنج ژلاتینی و $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ و اسفنج ژلاتینی و گاز استریل از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. بر طبق نتایج مطالعه Salam و همکارانش، در بیماران با INR زیر ۴ که عمل کشیدن دندان را در بیمارستان انجام می‌دهند (بستری در بیمارستان)، خونریزی پس از کشیدن دندان محسوس نیست.^(۱۱) تفاوت این مطالعه با مطالعه حاضر، به خاطر استفاده از Oxycellulose در ساکت دندان کشیده شده و بخیه آن بود. همچنین در مطالعه ما بیماران پس از کشیدن دندان در کلینیک، مرخص شده و نیازی به بستری در بیمارستان نبود. یعنی شرایط این بیماران کاملاً به شرایط یک بیمار سالم نزدیک شده بود.

در مطالعه Blinder و همکاران که بر روی بیماران مصرف‌کننده انواع ضد انعقادها انجام شد و در آن تاثیر اسفنج ژلاتینی، اسفنج ژلاتینی همراه با $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ ، اسفنج ژلاتینی همراه با چسب فیبرینی مقایسه شد، بهترین نتیجه را گروه اسفنج ژلاتینی همراه با بخیه نشان داد.^(۱۳) اما در مطالعه ما سه گروه $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ ، اسفنج ژلاتینی و گروه کنترل که در آن از هیچ هموستاز موضعی استفاده نشد، با هم مقایسه شدند و بهترین نتیجه را گروه $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ نشان داد. ضمناً در این مطالعه از بخیه استفاده نشد.

در مطالعه‌ای که برای مقایسه اثر رژیم ۲ روزه و ۵ روزه $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ توسط Carter و همکاران انجام شد، برای گروه A، Tranexamic acid به مدت ۲ روز، روزی ۴ بار و هر بار ۲ دقیقه، و برای گروه B، Tranexamic acid به مدت ۵ روز تجویز شد که تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد. در این مطالعه که بازه INR در آن ۴-۲ بود، در هر دو گروه، پس از کشیدن دندان، مش Oxidized cellulose در ساکت دندان قرار داده شد و ساکت بخیه زده شد. سپس به بیمار Tranexamic acid داده شد.^(۱۴) اما در مطالعه حاضر $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ ، به تنهایی و بدون استفاده از بخیه به مدت ۲ روز، روزی ۴ بار برای بیمار تجویز شد که بهترین نتیجه را نیز برداشت.

بر طبق مطالعه Sacco، که بر روی بیماران مصرف‌کننده انواع ضدانعقادها بود، تفاوت معنی‌داری بین گروه ۱ که INR آنها به زیر ۱/۸ کاهش یافته بود (کاهش دوز مصرفی ضدانعقاد) و گروه ۲ که در آن دوز مصرفی ضدانعقاد تغییر نکرده و میانگین INR ۲/۵ بود، مشاهده نشد. در گروه اول از هیچ هموستاز موضعی استفاده نشد اما در گروه دوم از اسفنج ژلاتینی یا Oxidized cellulose همراه با $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ استفاده شد.^(۱۵) مطالعه ما نیز این نتیجه که کاهش دوز مصرفی داروی ضدانعقاد نیاز نیست را تأیید می‌کند با این تفاوت که در مطالعه ما نیاز به استفاده از $\text{Tranexamic acid } 1/4/8\%$ و اسفنج ژلاتینی به طور همزمان دیده نمی‌شود و شستن دهان با Tranexamic acid به تنهایی و بدون بخیه کافی می‌باشد. همچنین میانگین INR در مطالعه ما نسبت به مطالعه Sacco بالاتر بود. (۲/۸۸)

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این مطالعه، می‌توان این طور

مدت ۲ روز، روزی ۴ بار و هر بار ۲ دقیقه پس از کشیدن دندان نسبت به اسفنج ژلاتینی بیشتر توصیه می‌شود. همچنین Follow up بیمار به مدت ۲۴ ساعت جهت اطمینان از تشکیل لخته و عدم خونریزی ضروری است.

تشکر و قدردانی

از آقایان دکتر علی اسماعیلی ندیمی و دکتر علیرضا وکیلان که صمیمانه در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

نتیجه‌گیری کرد که در افراد مصرف‌کننده وارفارین با بازه INR ۲ تا ۴، برای اعمال دندانپزشکی ساده مثل کشیدن دندان بدون جراحی، نیازی به قطع کردن یا کاهش دوز وارفارین نمی‌باشد. در این افراد می‌توان بعد از کشیدن دندان از Tranexamic acid ۰.۴/۸٪ به صورت دهان‌شویه و یا اسفنج ژلاتینی برای کنترل خونریزی استفاده کرد و نیازی به استفاده از بخیه در محل دندان کشیده شده نمی‌باشد. البته با توجه به نتایج بهتر ۰.۴/۸٪ Tranexamic acid از لحاظ کلینیکی (بدون خونریزی)، استفاده از آن به

منابع

- Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 4th ed. St. Louis: Mosby Co; 2003.P. 18, 19, 162, 215, 232, 234.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 160: 133.
- Batke-Hastings S, Carman TL. Sublingual administration of warfarin: A novel form of delivery. Vasc Med 2008; 13(2): 123-6.
- Mentre F, Pousset F, Comets E, Plaud B, Diquet B, Montalescot G, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of fluindione in patients. Clin Pharmacol Ther 1998; 63(1): 64-78.
- Agno W, Crowther M, Steidl L, Ultori C, Mera V, Dentali F, et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: A randomized controlled trial. Thromb Haemost 2002; 88(1): 48-51.
- Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Thromb Haemost 2008; 100(6): 1052-7.
- Freedman MD. Oral anticoagulants: Pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. J Clin Pharmacol 1992; 32(3): 196-209.
- O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs: Initiation of warfarin therapy without a loading dose. Circulation 1968; 38(1): 169-77.
- Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. N Engl J Med 1979; 301(16): 855-8.
- Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio: A guide to understanding and correcting its problems. Arch Intern Med 1994; 154(3): 282-8.
- Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. Br J Oral Maxillofac Surg 2007; 45(6): 463-6.
- Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can Warfarin be continued during dental extraction? Results of randomized controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg 2002; 40(3): 248-52.
- Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant: Comparison of local hemostatic modalities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88(2): 137-40.
- Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash-a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulant patients requiring dental extractions. Int J Oral Maxillofac Surg 2003; 32(5): 504-7.
- Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci PM. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: A randomized comparison of different intensity targets. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 104(1): 18-21.