



PËRDORIMI I ACIDIT TRANEXAMIK NË PACIENTË ME HIPOAGREGABILITET TË TROMBOCITEVE SI NJË PARANDALIM I GJAKDERDHJES PERIOPERATIVE NË PACIENTIN QË I NËNSHTROHET OPERACIONIT DENTOALVEOLAR

Shqiponjë Gashi¹, Suzana Dvojakovska², Sanela Pepic³

¹Istog Dubrava – Stacionari shëndetësor, Shërbimi korrektues në Dubrave, Istog, Kosova

^{2,3}JZU U Klinika e Kirurgjisë Maksilofaciale – Shkup

Autori korrespondues: Shqiponjë Gashi; e-mail: shqiponjegashi7@gmail.com

USAGE OF TRANEXAMIC ACID IN PATIENT WITH THROMBOCYTE HYPOAGGREGABILITY AS A PREVENTION OF PERIOPERATIVE BLEEDING IN PATIENT UNDERGOING DENTOALVEOLAR SURGERY

Shqiponje Gashi¹, Suzana Dvojakovska², Sanela Pepic³,

¹Istog Dubrava -The health station, correction institute

^{2,3}JZU U Clinic for maxillofacial surgery – Skopje

Correspondent author: Shqiponje Gashi; e-mail: shqiponjegashi7@gmail.com

ABSTRAKT

Hipoagregacioni i trombociteve (hipoagregabiliteta), meriton vëmendje të veçantë lidhur me tendencën e gjakderdhjes gjatë operacionit dentoalveolar perioperativ. Diagnoza primare bazohet në të dhënat e historisë së gjakderdhjes së zgjatur dhe niveleve të reduktuara të ADP, kolagjenit dhe ristocetinës, si tregues parashikues, tregues të drejtpërdrejtë për rrezikun e lartë të gjakderdhjes pas nxjerrjes (PEB). Përdorimi i acidit tranexamik (TXA) në profilaksinë dhe terapinë e (PEB) është një standard i artë për menaxhimin e këtyre pacientëve. Qëllimi i këtij studimi ishte krijimi i protokollit për diagnostikimin e hipoagregabilitetës dhe përcaktimi i efektivitetit dhe sigurisë së TXA në menaxhimin e PEB. Materialet dhe metodat: 64 pacientë me hipoagregabilitet janë trajtuar në Klinikën Universitare për Kirurgji Maksilofaciale në Shkup, viti 2019-2024. Diagnoza u bazua në gjetjen e niveleve të reduktimit të ADP, ristocetinës dhe kolagjenit. U aplikuan doza të përcaktuara të TXA, u vunë re efekte anësore dhe të dhënat klinike të nxjerrjes së vendndodhjes u nderlidhen me PEB. Rezultatet: 88.2% e pacientëve janë diagnostikuar për shkak të gjakderdhjes së vazhdueshme gingivale në zgavrën e gojës dhe tregues të rëndësishëm për diagnostikimin e hipoagregabilitetit ishin ADP, ristocetina dhe kolagjeni në 100% të rasteve. 2/64 pacientë paten efekte anësore të aplikimit i.v. të TXA, u paraqiten me mundime dhe të vjella. Nuk pati raste të gjakderdhjes në 99% të pacientëve që përdorën TXA para operacionit. **Përfundim:** Vendosja e një diagnoze në kohë dhe

ABSTRACT

Thrombocyte hypoaggregation (hypoaggregability), deserves a special attention regarding bleeding tendency during perioperative dentoalveolar surgery. The diagnosis primary is based on history data of prolonged bleeding and reduced levels of ADP, collagen, and ristocetin, as predictive indicators, directly indicative for high risk of postextraction bleeding (PEB). Usage of tranexamic acid (TXA) in prophylaxis and therapy of (PEB) is a gold standard managing these patients. The aim of this study was to establish the protocol for diagnosing the hypoaggregability and to determine the effectiveness and safety of TXA in managing PEB. Materials and Methods: 64 patients with hypoaggregability were treated at the University Clinic for Maxillofacial Surgery in Skopje, 2019- 2024 year. Diagnosis was based on finding of reduction levels for ADP, ristocetin and collagen. Determinate doses of TXA were applied, side effects were noted and clinical data of location extraction were correlated with the PEB. Results: 88.2% of the patients are diagnosed due to persistent gingival bleeding in the oral cavity and significant indicators for diagnosing hypoaggregability were ADP, ristocetin and collagen in 100% of cases. 2/64 patients have side effect of i.v. application of TXA, presented with nausea and vomiting. There were no events of bleeding in 99% of patient using TXA preoperatively.

Conclusion: Establishing a timely diagnosis and application of TXA in patients with hypoaggregation is crucial for prevention PEB.



aplikimi i TXA në pacientët me hipoagregacion është thelbësor për parandalimin e PEB.

Fjalët kyçe: *Hipoagregimi i trombociteve, Acidi Tranexamik, PEB.*

HYRJE

Rënia e agregimit të trombociteve (hipoagregabiliteta) është një sindromë gjakderdhjeje autosomale recesive e fituar ose kongjenitale dhe meriton vëmendje të veçantë në lidhje me tendencën e gjakderdhjes gjatë dhe pas operacionit dentoalveolar (1). Njohuritë aktuale sugjerojnë se diagnoza bazohet në të dhënat e historisë së rasteve të gjakderdhjes së tepërt dhe të zgjatur, d.m.th., prania e të paktën një prej simptomave të mëposhtme: gjakderdhje nga hunda e shpeshtë; gjakderdhje e zgjatur (>10 min.) pas çarjes së lëkurës dhe kyçeve; gjakderdhje gingivale dhe postoperative, duke përfshirë nxjerrjen e dhëmbëve; shfaqja e hematomave dhe gjakderdhja e bollshme menstruale (≥ 8 ditë). Pastaj, një praktikë e zakonshme është të vazhdohet me një sërë ekzaminimesh: testi i koagulimit dhe hemostazës dhe përcaktimi i një niveli të reduktuar të adenosin difosfatit (ADP), kolagjenit dhe ristocetinës si tregues kryesorë për diagnostikimin e hipo-agregacionit dhe janë drejtpërdrejt tregues për rrezik të lartë të gjakderdhjes së zgjatur dhe voluminoze perioperative në 98% të pacientëve (2).

Studime të shumta vënë në dukje rëndësinë e acidit tranexamik (TXA) në profilaksinë dhe terapinë në kryerjen e kirurgjisë dentoalveolare te pacientët me hipo-agregabilitet. Përdorimi intravenoz dhe në formë të zakonshme TXA, demonstroi një rrezik dukshëm më të ulët të zhvillimit të gjakderdhjes peri- dhe postoperative (PEB) dhe redukton "kërkesat për transfuzion gjaku dhe rioperacionet e shkaktuara nga gjakderdhjet" (3). Menaxhimi i suksesshëm i hipoagregabilitetit së trombociteve është rezultat i bashkëpunimit të ngushtë midis kirurgut dhe specialistëve të mjekësisë së transfuzionit. Kryerja e kirurgjisë dentoalveolare në hipo-agregacion të trombociteve përbëhet nga: përgatitja perioperative me pajtushmeri për profilaks të aplikimit i.v. i acidit Tranexamik (TXA), rekomandohen doza të ndryshme për lloje të ndryshme të operacioneve (1-2,5 gr.) (4). Administrimi intravenoz duhet të aplikohet ngadalë në bolus, në mënyrë që të shmangen efektet anësore

Keywords: *Thrombocyte hypoaggregation, Tranexamic acid, PEB.*

INTRODUCTION

Decreased thrombocyte aggregation (hypoaggregability) is an acquired or congenital autosomal recessive bleeding syndrome and deserves special attention regarding bleeding tendency during and postoperative dentoalveolar surgery (1). Current knowledge suggests that the diagnosis is based on history data of excessive and prolonged bleeding event, i.e., presence of at least one of the following symptoms: frequent epistaxis; prolonged bleeding (>10 min.) upon skin laceration and joints; gingival and postoperative bleeding, including tooth extraction; appearance of hematomas and abundant menstrual bleeding (≥ 8 days). Subsequently, a common practice is to proceed with a series of examinations: coagulation and hemostasis test and determination of a reduced level of adenosine diphosphate (ADP), collagen, and ristocetin as main indicators for diagnosing hypoaggregation and are directly indicative for high risk of prolonged and voluminous perioperative bleeding in 98% of patients (2).

Numerous studies point out the importance of tranexamic acid (TXA) in prophylaxis and therapy in performing dentoalveolar surgery in patient with hypoaggregability. The intravenous and topic usage of TXA, demonstrated a significantly lower risk of developing peri- and postoperative bleeding (PEB) and reduces "blood transfusion requirements and reoperations caused by bleedings" (3). Successful management of thrombocyte hypoaggregability is a result of close collaboration between the surgeon and the Transfusion medicine specialists. Performing the dentoalveolar surgery in platelet hypo-aggregation is consist of: perioperative arrangement with consensus for prophylactic i.v. application of Tranexamic acid (TXA), different dosages are recommended for different types of surgery (1-2,5 gr.) (4). Intravenous administration should be applied slowly in a bolus, in order to avoid the side effects of TXA, most common adverse events are: nausea, abdominal pain, thrombosis, hypotension, dizziness, allergy, diarrhea et. (5).

Based on the current guidelines for patients with platelet hypoaggregability, with preoperative prophylaxis with tranexamic acid, technically carefully performed



të TXA, efektet anësore më të zakonshme janë: nauze, dhimbje barku, trombozë, hipotension, marramendje, alergji, diarre etj. (5). Bazuar në udhëzimet aktuale për pacientët me hipoagregabilitet të trombociteve, me profilaksë para operacionit me acid tranexamik, operacioni teknikisht i kryer me kujdes (me dëmtim minimal në kockë dhe mukozë) dhe metoda të sugjeruara hemostatike lokale (përdorimi adekuat i TXA dhe qepja e plagës) janë faktor kryesor për reduktimin e rrezikut të PEB dhe janë të suksesshme në 99% të pacientëve (6). Procedurat për kryerjen e operacioneve dentoalveolare të këta pacientë janë diskutuar gjerësisht në literaturë për të zhvilluar udhëzime për procedurat e zakonshme diagnostike dhe terapeutike (7). Për të sqaruar dilemën dhe për të përmirësuar rezultatet klinike për menaxhimin e PEB në pacientët me hipoagregabilitet të trombociteve, hulumtimi ynë do të kontribuojë në avancimin dhe konfirmimin e efikasitetit dhe sigurisë së TXA dhe arrijtjen e hemostazës si një domosdoshmëri në praktikën e përditshme (8).

OBJEKTIVAT

Qëllimi i ekzaminimit tonë është të identifikojë simptomat klinike dhe nivelet e ADP, ristocetinës dhe kolagenit si parashikues të rëndësishëm në diagnostikimin e hipoagregabilitetit të trombociteve dhe si faktorë rreziku për rastet të gjakderdhjes të zgjatur pas operacionit dentoalveolar. Për të krijuar protokolle perioperative dhe për të krijuar udhëzime specifike për menaxhimin e këtyre pacientëve që i nënshtrohen operacionit dentoalveolar, ne do të vlerësojmë efikasitetin dhe sigurinë e aplikimit intravenoz të TXA dhe metodave hemostatike lokale.

MATERIALI DHE METODAT

Kemi kryer një studim retrospektiv në 128 pacientë, (Grupi I-64 pacientë me hipoagregabilitet të trombociteve dhe grupi II-64 pacientë të shëndetshëm, kontroll), të cilët iu nënshtrohen procedurave diagnostike dhe terapeutike në Klinikën Universitare të Kirurgjisë Maksilofaciale dhe Klinikën Universitare për Mjekësinë të Transfuzionit në Shkup, Maqedonia e Veriut prej 2019-2024.

Menaxhimi para operacionit: 1) Identifikimi i pacientëve me hipoagregabilitet të dyshuar të

surgery (with minimal damage to bone and mucosa) and suggested local hemostatic methods (topic use of TXA and suturing the wound) are the key for reducing the risk of PEB and are successful in 99% of patients (6).

The procedures for performing dentoalveolar operations on these patients are widely discussed in the literature in order to develop guidelines for common diagnostic and therapeutic procedures (7). In order to clarify the dilemma and to improve the clinical results for managing PEB in patients with thrombocyte hypoaggregability, our research will contribute to the advancement and confirmation of efficacy and safety of TXA and achieving hemostasis as an imperative in daily practice (8).

OBJECTIVES

The purpose of our examination is to identify the clinical symptoms and levels of ADP, ristocetin, and collagen as significant predictors in diagnosing the platelet hypoaggregability and as a risk factors for prolonged bleeding event after the dentoalveolar surgery. In order to establish perioperative protocols and create specific guidelines for managing these patients undergoing dentoalveolar surgery, we will assess the effectiveness and safety of intravenous application of TXA and local hemostatic methods.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective study on 128 patients, (I group-64 patients with platelet hypoaggregability and II group- 64 healthy, control patients), who underwent the diagnostic and therapeutic procedures at the University Clinic for Maxillofacial surgery and University Clinic for Transfusion Medicine in Skopje, North Macedonia between 2019-2024.

Preoperative management: 1) Identification of patients with a suspected platelet hypoaggregability was based on the medical history of bleeding events, comorbidities and screening laboratory diagnostic tests: complete blood count (CBC), bleeding time (BT), prothrombin time (PT) and: levels of ADP, ristocetin and collagen as significant predictors for diagnosing platelet hypo aggregability and risk factors for PEB (completed, within one week before



trombociteve u bazua në historinë mjekësore të rasteve të gjakderdhjes, sëmundjeve shoqëruese dhe testeve diagnostikuese laboratorike të trajtuara: numërimi i plotë i gjakut (CBC), koha e gjakderdhjes (BT), koha e protrombinës (PT) dhe: nivelet e ADP, ristocetinës dhe kolagenit si një parashikues i rëndësishëm për diagnostikimin e hipo-agregabilitetit së trombociteve dhe faktorëve të rrezikut për PEB (përfunduar, brenda një jave para operacionit). Të gjitha testet e agregimit të trombociteve u bënë vetëm pasi u sigurova se pacienti nuk po merr barna NSAID dhe aspirinë për të paktën 7 – 10 ditë, sepse ato ndikojnë në testet e funksionit të trombociteve; 2) Kohëzgjatja e qëndrimit në spital është operacion një ditë; 3) ekzaminimet radiologjike; 4) matjet e hemostazës sistemike-profilaktike aplikimi i.v. i TXA (1-1,5 gr. sipas rekomandimit të Institutit për Mjekësi Transfuzioni - 45 minuta para operacionit dhe përsëritja e dozës çdo 8 orë, sipas nevojës). Administrimi intravenoz nuk duhet të kalojë 100 mg/min ose 1 ml/min. në përgjithësi mbi 30 minuta për të shmangur efektet nus. U vërejtën efekte anësore.

Procedurat operative: 1) nxjerrja e një dhëmbi të vetëm ose kirurgjia dentoalveolare (cistektomia ose nxjerrja e dhëmbit të pjekurisë me osteotomi dhe ngritja e një llamboje mukoperiostale) u krye me anestezi lokale. Teknikat e ekstraktimit minimal invaziv u përdorën nga kirurgë maksilofacialë me përvojë të pasur.

Arritja e hemostazës postoperative: 1) Për kontrollin e gjakderdhjes janë përdorur metoda lokale hemostatike si shpërlarja e alveoles me acid tranexamik, presioni me gazë për 30 min dhe qepja e plagës. 2) Masa shitesë, sipas nevojës, duke përdorur Acidi tranexamik i.v. pas 8 orësh, nëse alveola vazhdon të ketë gjakderdhje (të moderuar ose të rëndë).

Vlerësimi pas operacionit dhe ndjekja e rasteve të gjakderdhjes u monitorua dhe u regjistrua për 7 ditë e ardhshme. PEB i cili nuk mund të kontrollohet me procedurat bazë hemostatike (gjakderdhja që nuk mund të ndalet me paketimin gazë dhe kërkon trajtim mjekësor nga 30 minuta deri në 7 ditë), konsiderohet klinikisht i rëndësishëm. Në varësi të intensitetit dhe llojeve të PEB (sipas modelit të Amer-it) ne përcaktuam rastet e gjakderdhjeve si: gjakderdhje e lehtë, e moderuar dhe e rëndë. Vlerat referuese për BT është 9-15 minuta. Variablat dhe parametrat e ekzaminuara u analizuan dhe u nderlidhen: me të dhënat klinike; nivelet e ADP, ristocetinës dhe kolagenit si parashikues të rëndësishëm për hipoagregabilitet u

the surgery). All platelet aggregation test were done only after assuring that the patient is not taking NSAID drugs and aspirin for at least 7 – 10 days because they affect the platelet function tests; 2) Length of hospital stay is one day surgery; 3) radiological examinations; 4) systemic hemostasis measurements-prophylactic i.v. application of. TXA (1-1,5gr. as prescribe by Institute for Transfusion medicine- 45 min. before surgery and repeating the dose every 8 hours, as needed). Intravenous administration should not exceed 100 mg/min or 1 ml/min. generally over 30 minutes in order to avoid nus effects. Side effect were noted.

Operative procedures: 1) single tooth extraction or dentoalveolar surgery (cystectomy or wisdom tooth extraction with osteotomy and raising a mucoperiosteal flap) were conducted under a local anesthesia. Minimally invasive extraction techniques were used by richly experience maxillofacial surgeons.

Achieving postoperative hemostasis: 1) Local hemostatic methods such as washing socket with topic tranexamic acid, gauze pressure for 30 min, and suturing the wound, were used to control bleeding. 2) Extra measures, as needed, using systemic i.v. Tranexamic acid after 8 hours, if the socket still bleeding (moderate or heavy).

Postoperative evaluation and follow-up of bleeding events were monitored and recorded for next 7 days. PEB which cannot be controlled with basic hemostatic procedures (bleeding that cannot be stopped by gauze packing and requires medical treatment between 30 minutes and 7 days), is considered clinically significant. Depending the intensity and types of PEB (according Amer's model) we defined bleeding event as: ozing/light, moderate and heavy bleeding. Referent ranges for BT is 9-15 minutes.

Variables and examined parameters were analyzing and correlated: with the clinical data; levels of ADP, ristocetin and collagen as significant predictors for hypoaggregability were correlated with PEB before archiving the diagnosis and with reference ranges (in 64 healthy, control group). Effectiveness of Systemic usage of TXA and local hemostatic methods in 64 patients (I group), was achieved by correlation with PEB.

Statistical analysis: All analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, Somers, NY) and Statistic 10 and were statistically processed using



nderlidhen me PEB përpara arkivimit të diagnozës dhe me vlerat e referencës (në 64 të shëndetshëm, grupi i kontrollit). Efikasiteti i përdorimit sistematik të TXA dhe metodave hemostatike lokale në 64 pacientë (grupi I), u arrit me varshmerise me PEB.

Analiza statistikore: Të gjitha analizat u kryen duke përdorur IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, Somers, NY) dhe Statistic 10 dhe u përpunuan statistikisht duke përdorur metodat e mëposhtme statistikore: koeficientët mbi marrëdhëniet dhe përmasat. Testi Chi-square u krye për të krahasuar rastet e gjakderdhjes dhe testi T për mostrat e varura u aplikua për të krahasuar vëllimin relativ të gjakderdhjes midis dy grupeve. Marrëdhëniet korrelative ndërmjet variablove përcaktohen nga koeficienti Pearson i korrelacionit (r). Për CI (intervali i besimit 95% CI) rëndësia statistikore u konsiderua e besueshme për $p < 0.05$.

REZULTATET

U analizuan gjithsej 128 pacientë (64 pjesëmarrës të diagnostikuar me hipo-agregabilitet të trombociteve dhe 64 grupi i shëndetshëm), që iu nënshtuan nxjerrjes së një dhëmbi ose operacionit dentoalveolar. Sipas karakteristikave demografike: 68.75% e pacientëve ishin femra dhe 31.25% meshkuj, diferenca është e rëndësishme për $p < .05$ (Testi i diferencës, $p = .0000$). Moshë mesatare e pacientëve në studim është 42.9 ± 18.4 vjeç, për femrat 42.89 ± 18.4 vjeç, nga 12 deri në 82 vjeç dhe për meshkujt 42.95 ± 18.9 vjeç, nga 10 deri në 82 vjeç, nuk ka dallim në lidhje me moshën e regjistruar.

Koha e gjakderdhjes së zgjatur është regjistruar në përqindjen më të madhe prej 65.6% pas nxjerrjes së dhëmbit, gjakderdhja gingivale në 64.1%, gjakderdhja e plagës VLC në 45.3% dhe gjakderdhja menstruale në 32.8%. Dallimi midis gingivës dhe PEB kundrejt plagës (VLC) dhe gjakderdhjes menstruale është i rëndësishëm në $p < .05$ (Testi i diferencës, $p = .0326$, $p = .0004$). Intensiteti i gjakderdhjes së zgjatur përpara diagnostifikimit ishte mesatar në 53.1%, i rëndë në 45.3% dhe gjakderdhje e lehtë vetëm në një pacient. Diferenca në përqindje është domethënëse midis gjakderdhjes së rëndë kundrejt gjakderdhjes së lehtë dhe të moderuar kundrejt gjakderdhjes së lehtë për $p < .05$ (Testi i diferencës, $p = .0000$).

the following statistical methods: coefficients on relationships and proportions.

Chi-square test was conducted to compare bleeding events and T test for Dependent Samples was applied to compare relative volume of bleeding between the two groups.

Correlative relationships between variables are determined by the Pearson coefficient of correlation (r). For CI (confidence interval 95% CI) statistical significances were considered significant for $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 128 patient (64 participants diagnosed with platelet hypo aggregability and 64 healthy control group), undergoing single tooth extraction or dentoalveolar surgery, were analyzed.

According to demographic characteristics: 68.75% of patients were female and 31.25% male, the difference is significant for $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$).

The average age of the patients in the study is 42.9 ± 18.4 years, for females 42.89 ± 18.4 years, ranging from 12 to 82 years and for males 42.95 ± 18.9 years, ranging from 10 to 82 years, no difference in terms of age was registered.

Prolonged bleeding time is registered in the largest percentage of 65.6% after tooth extraction, gingival bleeding in 64.1%, wound bleeding VLC in 45.3% and in menstrual bleeding in 32.8%.

The difference between gingival and PEB versus wound (VLC) and menstrual bleeding is significant at $p < .05$ (Difference test, $p = .0326$, $p = .0004$).

The intensity of prolonged bleeding before diagnosis was moderate in 53.1%, severe in 45.3% and light bleeding in only one patient.

The percentage difference is significant between heavy bleeding versus light and moderate versus light bleeding for $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$). (Table 1)



Tabela 1. Paraqitja e simptomave të gjakderdhjes, koha e gjakderdhjes dhe intensiteti i gjakderdhjes së zgjatur përpara se të arrihet diagnoza e hipoagregabilitetit të trombociteve

(BT) përpara diagnozës	Nr.	%	Intensiteti i gjakderdhjes	Nr.	%
PEB	42	65.6	e rrjedhshme	0	0
Gingival	41	64.1	i lehtë	1	1,6
Menstruale	21	32.8	i moderuar	34	53.1
Plagë (VLC)	29	45.3	i rëndë/i bollshëm	25	45.3

*Koha e gjakderdhjes (BT); *Vulnus lacerocontusum* (VLC); Intensiteti i gjakderdhjes është sipas modelit të Amer-it

Analiza e testeve laboratorike të shqyrtuara (ndihmon në përcaktimin e parashikuesve të rëndësishëm për diagnozën përfundimtare të hipoagregabilitetit të trombociteve) dhe faktorët e rrezikut për PEB në të gjithë 128 pacientët, treguan se: CBC, BT, pTT, (aPTT) dhe PT demonstrojnë një interval normal, referencë dhe korrelacion të parëndësishëm me kohën e gjakderdhjes ($r=0.978$, $p=.446$). Në të gjithë pacientët, vlerat e ADP (69-88), Ristocetin (87-102), Kolagjenit (70-94) dhe PT (9,8-14,2) janë nën vlerat e referuara. Vlera mesatare e ADP tek pacientët është $36,6 \pm 13,3$, duke lëvizur nga 7,0 në 60,0. Në 50,0% të pacientëve, vlera është nën 39,5 (Me=39,5 IQR (24,5-47)), për Ristocetin është $61,4 \pm 14,0$, që varion nga 23 në 86,0 dhe në 50,0% vlera është nën 65,0 (Me=65,0 IQR (5-71) vlera mesatare e kolagjenit te pacientët është $49,1 \pm 15,5$, që varion nga 19,0 në 90,0. Në 50,0% të pacientëve, vlera është nën 50,0 (Me=50,0 IQR (39-58)).

Grafiku 1. Vlera mesatare e difosfatit të adenosinës (ADP), Ristocetinës, Kolagjenit dhe kohës së protrombinës në pacientin me hipoagregabilitet të trombociteve

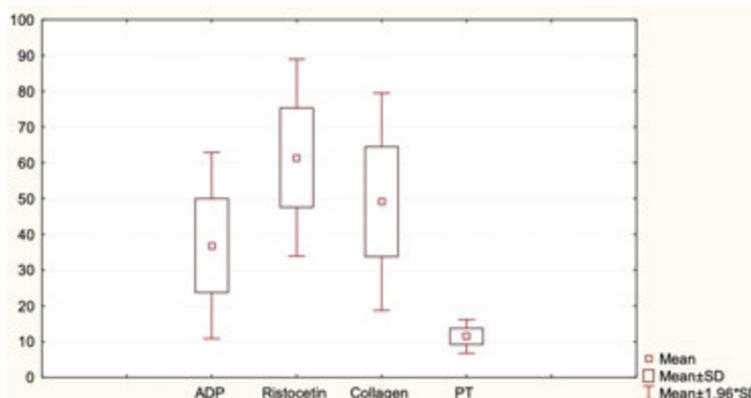


Table 1. Presentation of bleeding symptoms, bleeding time and intensity of prolonged bleeding before achieving the diagnosis thrombocyte hypoaggregability

(BT) before diagnosis	No.	%	Intensity of bleeding	No.	%
PEB	42	65.6	oozing	0	0
Gingival	41	64.1	light	1	1,6
Menstrual	21	32.8	moderate	34	53.1
Wound (VLC)	29	45.3	heavy/profuse	25	45.3

*Bleeding time (BT); *Vulnus lacerocontusum* (VLC); Intensity of bleeding is according Amer's model

Analyzed Screening laboratory diagnostic tests (helps determine significant predictors for definitive diagnosis platelet hypoaggregability) and risk factors for PEB in all 128 patients, showed that: CBC, BT, pTT, (aPTT) and PT demonstrate a normal, reference ranges and insignificant correlation with bleeding time ($r=0.978$, $p=.446$). In all patients, the values of ADP (69-88), Ristocetin (87-102), Collagen (70-94) and PT (9.8-14.2) are below the reference values. The average value of ADP in patients is 36.6 ± 13.3 , ranging from 7.0 to 60.0. In 50.0% of patients, the value is under 39.5 (Me=39.5 IQR (24.5-47)), for Ristocetin is 61.4 ± 14.0 , ranging from 23 to 86.0 and in 50.0% the value is under 65.0 (Me=65.0 IQR (51-71)). The average value of Collagen in patients is 49.1 ± 15.5 , ranging from 19.0 to 90.0. In 50.0% of patients, the value is under 50.0 (Me=50.0 IQR (39-58)). (Graph 1)

Graph 1. Average value of adenosine diphosphate (ADP), Ristocetin, Collagen and prothrombin time in patient with platelet hypoaggregability



Vlera mesatare e ADP në intensitetin mesatar të gjakderdhjes është $43,8 \pm 10,4$, varion prej 7 - 60. Vlera mesatare e ADP në intensitetin e rëndë të gjakderdhjes është më e ulët, $27,9 \pm 10,5$, në intervalin 7 - 49. Vlera e ADP në intensitetin e gjakderdhjes se lehtë është 58.0 (një pacient). Vlera mesatare e Ristocetinës në intensitet të moderuar të gjakderdhjes është $66,2 \pm 9,3$, prej 47-83. Vlera mesatare e Ristocetinës në intensitetin e rëndë të gjakderdhjes është më e ulët dhe është $55,6 \pm 16,6$, në intervalin 23-86. Vlera e Ristocetinës intensiteti i gjakderdhjes së lehtë është 68.0 (një pacient). Vlerat mesatare e kolagjenit në intensitetin mesatar të gjakderdhjes është $52,4 \pm 11,3$, në intervalin 27-86, e kolagjenit në intensitetin e rëndë të gjakderdhjes është më e ulët $44,9 \pm 18,8$, në intervalin 19-90. Vlera e kolagjenit në intensitetin e gjakderdhjes së lehtë është 59.0.

The average value of ADP in moderate intensity of bleeding is 43.8 ± 10.4 , range 7 - 60. The average value of ADP in severe intensity of bleeding is lower, 27.9 ± 10.5 , in the range 7 - 49. The value of ADP in light bleeding intensity is 58.0 (one patient). The average value of Ristocetin in moderate intensity of bleeding is 66.2 ± 9.3 , ranging 47- 83. The average value of Ristocetin in severe intensity of bleeding is lower and is 55.6 ± 16.6 , in the range 23- 86. The value of Ristocetin in light bleeding intensity is 68.0 (one patient). The average value of Collagen in moderate intensity of bleeding is 52.4 ± 11.3 , in the range 27- 86, of Collagen in severe intensity of bleeding is lower 44.9 ± 18.8 , in range 19- 90. The value of Collagen in light bleeding intensity is 59.0. (Table 2).

Tabela 2. Paraqitja e vlerës mesatare të ADP, Ristocetinës, Kolagjenit në korrelacion me intensitetin e gjakderdhjes përpara arkivimit të diagnozës

Intensiteti i gjakderdhjes / ADP	%	Nr	St. dev.	Min.	Maks.
i lehtë	58.0	1	0.00000	58.0	58.0
i moderuar	43.8	34	10.41890	7.0	60.0
i rëndë	27.9	29	10.51846	7.0	49.0
Ristocetin					
i lehtë	68.0	1	0.00000	68.0	68.0
i moderuar	66.2	34	9.34127	47.0	83.0
i rëndë	55.6	29	16.60984	23.0	86.0
Kolagjeni					
i lehtë	59.0	1	0.00000	59.0	59.0
i moderuar	52.4	34	11.34050	27.0	86.0
i rëndë	44.9	29	18.81855	19.0	90.0

Table 2. Presentation of the mean value of ADP, Ristocetin, Collagen in correlation with bleeding intensity before archiving diagnosis

Bleeding intensity/ ADP	%	No	St.dev.	Min.	Max.
light	58.0	1	0.00000	58.0	58.0
moderate	43.8	34	10.41890	7.0	60.0
heavy	27.9	29	10.51846	7.0	49.0
Ristocetin					
light	68.0	1	0.00000	68.0	68.0
moderate	66.2	34	9.34127	47.0	83.0
heavy	55.6	29	16.60984	23.0	86.0
Collagen					
light	59.0	1	0.00000	59.0	59.0
moderate	52.4	34	11.34050	27.0	86.0
heavy	44.9	29	18.81855	19.0	90.0

Pas aplikimit i.v. të TXA, kryerja e kirurgjisë dentoalveolare dhe zbatimi i matjes së hemostazës lokale tregojnë: Gjakderdhje të rënda nuk u regjistruan pas ekstraksionit në krahasim me atë para operacionit (para diagnozës), u regjistruan pothuajse gjysma (45.3%) e pacientëve dhe mungesa e gjakderdhjes pas ekstraktimi është regjistruar në 8 (12.5%) pacientë; Intensiteti i lehtë u regjistrua në 54 (84.4%) kundrejt (1.6%) vetëm në një pacient përpara se të arkivohej diagnoza ($p < .05$; Testi i ndryshimit, $p = .0000$); Intensiteti mesatar i gjakderdhjes u regjistrua në dy (3.1%) pacientë kundrejt paradiagnozës në 34 (53.1%) pacientë ($p < .05$; Diff. test, $p = .0000$).

After i.v. application of TXA, performing dentoalveolar surgery and implementation of local hemostasis measurement: Heavy bleedings were not registered post-extraction compared to pre-operatively (before diagnosis), were registered in almost half (45.3%) of the patients and the absence of bleeding after extraction was registered in 8 (12.5%) patients; Light intensity was registered in 54 (84.4%) versus (1.6%) only in one patient before archiving the diagnosis ($p < .05$; Diff. test, $p = .0000$); Moderate intensity of bleeding was registered in two (3.1%) patients vs. pre-diagnosis in 34 (53.1%) patients ($p < .05$; Diff. test, $p = .0000$).



Koha mesatare e gjakderdhjes para procedurës dentoalveolare te pacientët është 6 ± 4 ditë, duke filluar nga 1-14 ditë. Në 50% të pacientëve, gjakderdhja është mbi 4 ditë (Me=4 IQR (2.5 -9.5) (Tabela 13). Koha mesatare e gjakderdhjes pas nxjerrjes te pacientët pas vendosjes së diagnozës ishte 5.1 ± 5.7 orë, duke filluar nga 0 - 30 orë, por, vetëm gjakderdhje e lehtë. Është regjistruar një devijim i lartë standard, i cili në mënyrë indirekte flet për variacione të mëdha të njesive statistikore. Në 50% të pacientëve gjakderdhja është nën 4 orë (Me=4 IQR (1-7).

The average bleeding time before dentoalveolar procedure in patients is 6 ± 4 days, ranging 1- 14 days. In 50% of patients, the bleeding is over 4 days (Me=4 IQR (2.5 -9.5) (Table 13). The average post-extraction bleeding time in patients after establishing the diagnosis was 5.1 ± 5.7 hours, ranging 0 - 30 hours, but only light bleeding. A high standard deviation is registered, which indirectly speaks of large variations of the statistical units. In 50% of patients the bleeding is under 4 hours (Me=4 IQR (1-7). (Table 3).

Tabela 3. Paraqitja e kohës mesatare të gjakderdhjes përpara diagnozës / ditë pas aplikimit të TXA /orë

	Nr.	Mesatare	Med	Min.	Maks.	Std.Dev.	IQR / gradë	Renditja IQR
(BT) Koha e gjakderdhjes përpara diagnozës / ditë	64	5.9	4.0	1.0	14.0	3.995502	2.5	9.5
(BT) pas aplikimit TXA /orë	62	5.1	4.0	0	30.0	5.741133	1.0	7.0

*(BT) Koha e gjakderdhjes

Diferenca midis gjakderdhjes paradiagnostike (e shprehur në orë) kundrejt gjakderdhjes pas nxjerrjes është statistikisht e rëndësishme në $p < .05$ ($p = .000000$) (Tabela 4).

Tabela 4. T-testi për mostrat e varura ndërmjet kohës së gjakderdhjes përpara diagnozës kundrejt pas aplikimit iv të TXA pas operacionit dentoalveolar

BT/BT	Mesatarja/ Mean	Std.Dv./ Std.Dv.	N/N	Ndryshim./ Diff.	Std.Dv./ Std.Dv. - Ndryshim./Diff.	t/t	df/df	fq/p	I sigurt./ Confiden. - 95.000%	I sigurt./ Confiden. +95.000%
Para diagnozës/ Before diagnosis	138,9 7	94,52677								
Pas aplikimit TXA/ After TXA application	5.1	5.74113	62	133,8871	93.00293	11.33543	61	0.0	110.2688	157.5054

*(BT) Koha e gjakderdhjes/ Bleeding time

Table 3. Presentation of the average bleeding time before diagnosis/days after TXA application/ hours

	No.	average	Med	Min.	Max.	Std.Dev.	IQR/ rank	IQR rank
(BT) Bleeding time before diagnosis/ days	64	5.9	4.0	1.0	14.0	3.995502	2.5	9.5
(BT) after TXA application/ hours	62	5.1	4.0	0	30.0	5.741133	1.0	7.0

*(BT) Bleeding time

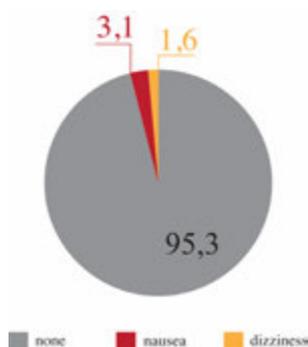
The difference between prediagnostic bleeding (expressed in hours) versus postextraction bleeding is statistically significant at $p < .05$ ($p = .000000$) (Table 4).

Table 4. T-test for Dependent Samples between bleeding time before diagnosis versus after i.v. application of TXA after dentoalveolar surgery



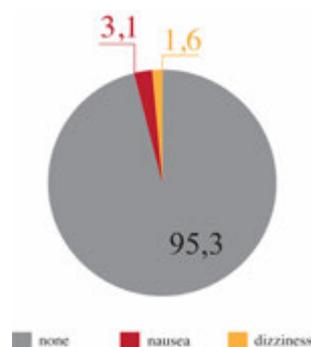
Pas aplikimit intravenoz, profilaktik të TXA, efektet anësore u shfaqën vetëm në tre (4,7%) pacientë: nause në dy (3,1%) dhe marramendje në një (1,6%). Dallimi midis sigurisë (tolerancës së mirë) dhe shfaqjes së efekteve anësore në (95,3%) kundrejt shfaqjes së efekteve anësore. Siguria e TXA është e rëndësishme për $p < .05$ (Testi i diferencës, $p = .0000$) (Grafiku 2).

Grafiku 2. Efektet anësore të aplikimit intravenoz të TXA



After the intravenous, prophylactic application of TXA, side effects occurred only in three (4.7%) the patients: nausea in two (3.1%) and dizziness in one (1.6%). The difference between safety (good tolerance) and the occurrence of side effects in (95.3%) versus the occurrence of side effects. Safety of TXA is significant for $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$) (Graph 2).

Grafiku 2. Side effects of intravenous application of TXA



DISKUTIM

Kryerja e operacioneve dentoalveolare në pacientë me agregim të reduktuar të trombociteve mund të jetë kërcënuese për jetën. Kemi kryer një përmbledhje gjithëpërfshirëse të të gjithë literaturës përkatëse të disponueshme nga viti 2019-2023 për menaxhimin e hipoagregabilitetit të trombociteve.

Në studimin tonë, si në të gjithë të tjerët, incidenca e lartë e diagnostikimit të hipoagregabilitet është pasojë e simptomave të vetë-raportuara të kohës së zgjatur të gjakderdhjes në 65.6% të pacientëve pas nxjerrjes së dhëmbit, 64.1% me gjakderdhje gingivale, gjakderdhje e plages (VLC) në 45.3% dhe gjakderdhje menstruale në 32.8% (9). Alamelu J. fare. (10), tregoi se më së shpeshti (88.8%) e rasteve janë diagnostikuar për shkak të gjakderdhjes gingivale dhe konfirmoi se 80 -90% e pacientëve kanë një numër normal të trombociteve, por, kanë vlera të reduktuara të ADP, kolagenit dhe ristocetinës si faktorët e rrezikut të lartë të gjakderdhjes. Në pajtushmeri me të gjithë autorët e tjerë, konfirmojmë uljen e niveleve të ADP, Kolagenit dhe Ristocetinës si parashikues të rëndësishëm për diagnozën, në të gjithë pacientët: ADP/36.6±13.3, intervali: (7.0- 60.0); <39,5 (Me=39,5 IQR(24,5-47), Ristocetin / 61,4±14,0, intervali: (23- 86,0); < 65,0 (Me=65,0 IQR(51-71) dhe kolagen/ 49,1±15,5, intervali:(19. - 90.0 <50.0 (Me=50.0). IQR (39-58).

DISCUSSION

Performing dentoalveolar surgeries in patient with reduced thrombocyte aggregation can be life-threatening. We performed a comprehensive review of all relevant available literature from 2019.-2023 for managing platelet hypoaggregability.

In our study, as in all others, the high incidence of diagnosing hypoaggregability is a consequence of self-reported symptoms of prolonged bleeding time in 65.6% of patients after tooth extraction, 64.1% with gingival bleeding, wound bleeding (VLC) in 45.3% and menstrual bleeding in 32.8% (9). Alamelu J. at all. (10), indicated that most often (88.8%) of the cases were diagnosed due to gingival bleeding and confirmed that 80 -90% of patients have a normal number of platelets, but have reduced values of ADP, collagen and ristocetin as high risk factors of bleeding. In agreement with all other authors, we confirm, reduced levels of ADP, Collagen and Ristocetin as a significant predictors for diagnosis, in all patient: ADP/36.6±13.3, range: (7.0- 60.0); <39.5 (Me=39.5 IQR(24.5-47), Ristocetin / 61.4±14.0, range: (23- 86.0); < 65.0 (Me=65.0 IQR(51-71) and Collagen/ 49.1±15.5, range:(19.0 - 90.0); <50.0 (Me=50.0 IQR(39-58).

In addition, our results are consistent with the findings of the other authors, in meaning that the decrease in



Përveç kësaj, rezultatet tona janë në përputhje me gjetjet e autorëve të tjerë, në kuptimin që ulja e niveleve të ADP, kolagjenit dhe ristocetinës është drejtpërdrejt proporcionale me gjakderdhjen e zgjatur dhe të tepruar (Tabela 2). Moenen F dhe të gjithë (11), konfirmuan se në 86% të pacientëve diferenca ishte dukshëm më e ulët në ata me gjakderdhje të tepërt sesa në kontrollet për ADP ($p = 0.007$); për ristocetinën $p = 0.039$ dhe kolagjenin $p < 0.001$.

Duke vlerësuar literaturën në dispozicion për përdorimin e TXA si agjent hemostatik dhe bazuar në përvojën tonë për uljen e rrezikut të gjakderdhjes nga operacionet periprocedurale dentoalveolare, ne konfirmuam 530% rritje të gjakderdhjes me intensitet të lehtë pas aplikimit të TXA krahasuar me PEB paradiagnostikuese dhe ulje në intensitetin e moderuar i PEB në 94.1% kundrejt paradiagnostikimit PEB, sipas indeksit të dinamikës. Pas aplikimit i.v. i TXA, kryerja e kirurgjisë dentoalveolare dhe zbatimi i matjes së hemostazës lokale, gjakderdhjet e rënda nuk janë regjistruar pas ekstraksionit në krahasim me kohën dhe intensitetin e gjakderdhjes para diagnozës. Gjakderdhja ishte dukshëm dominuese në (84.4%) kundrejt (1.6%) përpara arritjes së diagnozës ($p < .05$; Diff. test, $p = .0000$); intensitet mesatar në 3.1% pacientë kundrejt paradiagnozës në 53.1% ($p < .05$; Diff. test, $p = .0000$). BT mesatare përpara vendosjes së diagnozës në studimin tonë ishte 6 ± 4 ditë dhe pas përdorimit të TXA është 5.1 ± 5.7 orë, ndryshimi është domethënës midis gjakderdhjes së rëndë kundrejt gjakderdhjes së lehtë dhe asaj të moderuar kundrejt gjakderdhjes së lehtë për $p < .05$. Këto gjetje janë në përputhje me shifrat e raportuara më parë, të cilat vërtetuan ndryshim të rëndësishëm ($p < 0.001-0.003$) dhe vendosën përdorimin e TXA si më të rëndësishmin në arritjen e hemostazës pas ekstraksionit në hipoagregabilitetin e trombociteve (12, 13).

Të anketuarit tanë konfirmojnë se acidi Tranexamik tolerohet mirë, efekte anësore paraqiten vetëm në tre (4,7%) pacientë: nauze në 2 (3,1%) dhe marramendje në 1 (1,6%). Diferenca midis sigurisë në 95,3% kundrejt efektit anësor ishte domethënëse për $p < .05$ (Testi i ndryshimit, $p = .0000$). Rezultatet tona pajtohen me gjetjet e shumicës së autorëve, por janë në kundërshtim me rezultatet në Chauncey JM dhe të tjerë. (14) dhe VanderMeulen H. (15), zbuluan se efektet anësore më të zakonshme në 12-16% të pacientëve janë: nauze, dhimbje barku, trombozë, hipotension,

levels of ADP, Collagen and ristocetin is directly proportional to prolonged and excessive bleeding (Table.2). Moenen F et al (11), confirmed that in 86% of patients the difference was significantly lower in those with excessive bleeding than in controls for ADP ($p = 0.007$); for ristocetin $p = 0.039$ and collagen $p < 0.001$.

Evaluating the available literature for the usage of TXA as a hemostatic agents and based on our experience for minimizing bleeding risk of periprocedural dentoalveolar surgeries, we confirmed 530% increase in the light intensity bleeding after TXA application compared to the pre-diagnosing PEB and decrease in the moderate intensity of PEB in 94.1% versus pre-diagnosing PEB, according to the dynamics index. After i.v. application of TXA, performing dentoalveolar surgery and implementation of local hemostasis measurement, heavy bleedings were not registered post-extraction compared to bleeding time and intensity before diagnosis. Oozing bleeding was significantly dominant in (84.4%) versus (1.6%) before achieving the diagnosis ($p < .05$; Diff. test, $p = .0000$); moderate intensity in 3.1% patients vs. pre-diagnosis in 53.1% ($p < .05$; Diff. test, $p = .0000$). The average BT before establishing the diagnosis in our study was 6 ± 4 days and after usage of TXA is 5.1 ± 5.7 hours, The difference is significant between heavy bleeding vs. light and moderate vs. light bleeding for $p < .05$. These findings are in accordance with previously reported figures, which proved significant difference ($p < 0.001-0.003$) and established the usage of TXA as a most important in achieving post extraction hemostasis in thrombocyte hypoaggregability (12, 13).

Our respondents confirm that Tranexamic acid is well tolerated, presented side effects occurrence only in three (4.7%) the patients: nausea in 2 (3.1%) and dizziness in 1 (1.6%). The difference between safety in 95.3% vs. side effect was significant for $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$). Our results agree with the findings of most authors, but are contrary to the results in Chauncey JM and all. (14) and VanderMeulen H. (15), found that most common adverse events in 12-16% of patients are: nausea, abdominal pain, thrombosis, hypotension, dizziness, allergy, diarrhea etc. Perhaps these findings are due to the longer-term (5 days) usage of TXA in their studies. Acknowledging these concerns, a number of randomised studies in many different fields have confirmed its safety (16). This study investigated



marramendje, alergji, diarre etj. Ndoshta këto gjetje janë për shkak të përdorimit afatgjatë (5 ditë) i TXA në studimet e tyre. Duke pranuar këto shqetësime, një numër studimesh të rastësishme në shumë fusha të ndryshme kanë konfirmuar sigurinë e tij (16). Ky studim hulumtoi qëndrimin, përvojën dhe praktikën e kirurgëve maksilofacialë dhe bashkëpunimin e ngushtë me Institutin e Mjekësisë së Transfuzionit si një rrugë e vetme e suksesshme për menaxhimin e pacientëve me hipo-agregabilitet trombocitar.

KONKLuzion

Sipas rezultateve të marra në studimin tonë, mund të konkludojmë se njohja adekuate e mekanizmave që qëndrojnë në themel të diagnostikimit dhe trajtimit të pacientëve me hipoagregabilitet të trombociteve është vendimtare për hemostazën adekuate. Përcaktimi i zvogëlimit të niveleve të ADP, ristocetinës dhe kolagenit si parashikues të rëndësishëm për gjakderdhjen dhe përdorimi sistemik dhe lokal i TXA është efektiv dhe i sigurt në minimizimin e rrezikut të rasteve të gjakderdhjes gjatë kryerjes së operacionit dentoalveolar.

REFERENCAT

1. Mohan G, Malayala SV, Mehta P, Balla M. A Comprehensive Review of Congenital Platelet Disorders, Thrombocytopenias and Thrombocytopathies. *Cureus.*,12(10):11275,2020
2. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, et all. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 18;18(8):1803
3. Hong P, Liu R, Rai S, Liu J, Ding Y, Li J. Does Tranexamic Acid Reduce the Blood Loss in Various Surgeries? An Umbrella Review of State-of-the-Art Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 19 (13):887386, 2022
4. Lam T, Medcalf RL, Cloud GC, Myles PS, Keragala CB. Tranexamic acid for haemostasis and beyond: does dose matter? *Thromb J.* 2023 Sep 12;21(1):94;
5. Colomina MJ, Contreras L, Guilabert P, Koo M, Ndez E, Sabate A. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesi.* 2022 Nov-Dec; 72 (6):795-812.

the attitude, experience and practice of maxillofacial surgeons and close collaboration with Transfusion medicine Institute as an only successful pathway for managing the patients with thrombocyte hypo aggregability.

CONCLUSION

According to the results obtained in our study, we can conclude that adequate knowledge of the mechanisms underlying the diagnosis and treatment of patients with thrombocyte hypoaggregability is crucial for adequate hemostasis. Determination of reduces levels of ADP, ristocetin and collagen as significant predictors for bleeding and systemic and local usage of TXA is effective and safe in minimizing the risk of bleeding event performing dentoalveolar surgery.

REFERENCES

1. Mohan G, Malayala SV, Mehta P, Balla M. A Comprehensive Review of Congenital Platelet Disorders, Thrombocytopenias and Thrombocytopathies. *Cureus.*,12(10):11275,2020
2. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, et all. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 18;18(8):1803
3. Hong P, Liu R, Rai S, Liu J, Ding Y, Li J. Does Tranexamic Acid Reduce the Blood Loss in Various Surgeries? An Umbrella Review of State-of-the-Art Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 19 (13):887386, 2022
4. Lam T, Medcalf RL, Cloud GC, Myles PS, Keragala CB. Tranexamic acid for haemostasis and beyond: does dose matter? *Thromb J.* 2023 Sep 12;21(1):94;
5. Colomina MJ, Contreras L, Guilabert P, Koo M, Ndez E, Sabate A. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesi.* 2022 Nov-Dec; 72 (6):795-812.
6. Fuzi J, Budiono GR, Meller C, Jacobson I. Tranexamic acid in otorhinolaryngology - A contemporary review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul 16;7(4):328-337
7. Segna E, Artoni A, Sacco R, Gianni AB. Oral Surgery in Patients With Glanzmann



- 2022 Nov-Dec; 72 (6):795-812.
- Fuzi J, Budiono GR, Meller C, Jacobson I. Tranexamic acid in otorhinolaryngology - A contemporary review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul 16;7(4):328-337
 - Segna E, Artoni A, Sacco R, Gianni AB. Oral Surgery in Patients With Glanzmann Thrombasthenia: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Feb;75(2):256-259.
 - Mathews N, Rivard GE, Bonnefoy A. Glanzmann Thrombasthenia: Perspectives from Clinical Practice on Accurate Diagnosis and Optimal Treatment Strategies. *J Blood Med.* 2021;12:449-463
 - Neuenfeldt FS, Weigand MA, Fischer D. Coagulopathies in Intensive Care Medicine: Balancing Act between Thrombosis and Bleeding. *J Clin Med.* 2021 Nov 18;10(22):5369.
 - Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2019;149:813–23. 10.1111/j.1365-2141.11
 - Moenen FC, Vries MJ, Nelemans PJ, van Rooy KJ, Vranken JR, et al. Screening for platelet function disorders with Multiplate and platelet function analyzer. *Platelets.* 2019; 30(1):81-87.
 - Abdullah WA, Khalil H. Dental extraction in patients on warfarin treatment. *Journal of Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry,* 2014;6:65-9.
 - Ockerman IA., M. Vanhaverbeke, I. Miclotte, A. Belmans, et al. Tranexamic acid to reduce bleeding after dental extraction in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants: design and rationale of the EXTRACT-NOAC trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2019 Dec ; 57(10): 1107-1112
 - Chauncey JM, Wieters JS. Tranexamic Acid. [Updated 2023 Jul 24]. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
 - VanderMeulen H, Tang GH, Sholzberg M. Tranexamic acid for management of heavy vaginal bleeding: barriers to access and myths surrounding its use. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Mar 19;8(3):102389.
 - Lam T, Medcalf RL, Cloud GC, Myles PS, Keragala CB. Tranexamic acid for haemostasis and beyond: does dose matter? *Thromb J.* 2023 Sep 12;21(1):94.
 - Thrombasthenia: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Feb;75(2):256-259.
 - Mathews N, Rivard GE, Bonnefoy A. Glanzmann Thrombasthenia: Perspectives from Clinical Practice on Accurate Diagnosis and Optimal Treatment Strategies. *J Blood Med.* 2021;12:449-463
 - Neuenfeldt FS, Weigand MA, Fischer D. Coagulopathies in Intensive Care Medicine: Balancing Act between Thrombosis and Bleeding. *J Clin Med.* 2021 Nov 18;10(22):5369.
 - Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2019;149:813–23. 10.1111/j.1365-2141.11
 - Moenen FC, Vries MJ, Nelemans PJ, van Rooy KJ, Vranken JR, et al. Screening for platelet function disorders with Multiplate and platelet function analyzer. *Platelets.* 2019; 30(1):81-87.
 - Abdullah WA, Khalil H. Dental extraction in patients on warfarin treatment. *Journal of Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry,* 2014;6:65-9.
 - Ockerman IA., M. Vanhaverbeke, I. Miclotte, A. Belmans, et al. Tranexamic acid to reduce bleeding after dental extraction in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants: design and rationale of the EXTRACT-NOAC trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2019 Dec ; 57(10): 1107-1112
 - Chauncey JM, Wieters JS. Tranexamic Acid. [Updated 2023 Jul 24]. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
 - VanderMeulen H, Tang GH, Sholzberg M. Tranexamic acid for management of heavy vaginal bleeding: barriers to access and myths surrounding its use. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Mar 19;8(3):102389.
 - Lam T, Medcalf RL, Cloud GC, Myles PS, Keragala CB. Tranexamic acid for haemostasis and beyond: does dose matter? *Thromb J.* 2023 Sep 12;21(1):94.