

간이식 환자의 출혈 경향과 치과적 고려 사항

박원서**, 백윤재**, 도레미*, 김기덕, 정복영, 방난심, 윤희정, 유태민*

연세대학교 치과대학 통합진료학과, *단국대학교 치과대학 부속치과병원 통합진료과

The Risk of Bleeding in Liver Transplant Patients and Dental Considerations

Wonse Park, Yoon-Jae Baik, Re-Mee Doh*, Kee-Deog Kim, Bock-Young Jung, Nan-Sim Pang, Hee-Jung Yun, Tae-Min You*

Department of Advanced General Dentistry, Yonsei University College of dentistry, Seoul,

*Department of Advanced General Dentistry, Dental Hospital, Dankook University, Cheonan, Korea

Background: The major goal of dental management before and after liver transplantation is the prevention of bacteremia from an oral source that could lead to systemic infection. However dental treatment in liver transplant patients have the risk of infection and bleeding. so it is needed special dental consideration.

Methods: 42 liver transplant candidates who visited department of Advanced General Dentistry in Yonsei University College of dentistry from March 1, 2010 to February 29, 2012 were selected. The clinical data of those patients were analyzed; coagulation status such as PT, INR, aPTT, platelet count before and 6 months after liver transplantation, dental infectious foci, time interval between dental visit and operation date of liver transplantation.

Results: Before liver transplant, the patient's PT and INR was prolonged, and the platelet count was lower than normal range. But 6 months later from liver transplantation, most of the figures turned into a normal range. The dental infection foci were chronic periodontitis, dental caries, chronic apical periodontitis, root rest et al but we did extraction of 6 root rest before liver transplantation and postponed other treatment after liver transplantation due to bleeding and infection risk of patients. Because of insufficient interval between dental visit and operation date, 64.3% of patients could not finish the dental treatment.

Conclusions: The patients before liver transplantation have the risk of bleeding. The treatment of those patient should be removal of only factors that can cause dental infections after transplantation and other treatment must be postponed until the stable period of the transplant that patient's condition has improved.

Key Words: Dental care, Liver transplantation, Risk of bleeding

서론

신장, 간, 심장 등의 장기 이식은 현재 중요한 의학의 한 분야로 점점 증가하고 있다. 세균 감염과 균혈증은 이식의 성공 여부와 장기 이식 환자의 치사율에 중요한 요소로, 감염의 원인은 여러 가지가 있지만 구강도 감염원 중 하나이다[1]. 2002년부터 2003년까지 미국 장기이식센터를 대상으로 한 조사에 따르면 38% 기관에서 이식 전 구강 감염으로 인해 수술이 연기되거나 취소된 경험이 있었으며, 27% 기관에서 구강 내 기원으로 추정되는 병소로부터 술후 패혈증이 유발

된 경험이 있다고 보고하였다[2]. 치과적인 감염 요소와 이식 전후의 세균 감염 연관성에 관하여 과학적으로 증명된 문헌은 없으나 이식 후 면역억제제를 투여받는 환자의 세균감염 원인을 미리 제거하려는 목적으로 많은 장기이식센터에서 이식

Received: 2012. 9. 19 • Revised: 2012. 9. 28 • Accepted: 2012. 9. 28

Corresponding Author: Tae-Min You, Department of Advanced General Dentistry, Dental hospital, Dankook University, Sinbu-dong, Dongnam-gu, Cheonan-si, Chungnam, 330-716 Korea

Tel: +82.41.550.1968 Fax: +82.41.553.1258 email: bestdenmin@naver.com

**두 저자는 이 논문에 동등하게 기여하였음.

*본 연구는 2010년 정부 (교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 것임 (2010-0026040)

수술 전 구강검진 및 치료를 받도록 권고하고 있다[1-6].

간이식은 간경화로 알려진 말기 간질환의 치료법으로 장기이식 중 신장이식 다음으로 많이 시행되어지고 있다[7]. 간이식 환자의 1/2 넘는 수가 간이식 후 1년 이내에 1/3은 그 이후에 감염이 발생할 정도로 감염은 간이식 환자의 질병 유발률과 치사율의 중요 요소이다[6]. 많은 논문에서 이식 후 면역억제 상태에서는 환자의 잠재성 감염원이 활성화되어 감염을 일으킬 수 있으므로 간이식 전에 완전히 감염원을 없애야 하며 특히 구강의 잠재성 감염원 때문에 이식 전 치과 치료의 중요성을 강조하고 있다. 그리고 이식 후 면역억제제 투여에 의한 감염 가능성 때문에 지속적인 구강 관리를 권고한다[8-10].

간은 알부민과 혈액응고인자 같은 단백질을 생성하고 vitamin K를 포함한 여러 비타민의 저장 기능을 담당하며, 위, 소장, 대장, 췌장, 비장으로부터 흡수된 영양분과 대장에서 발생한 독성가스들을 간문맥을 통하여 받아들이고 대사 작용과 해독작용 후 각 장기에 영양분을 공급하는 기능을 한다[11,12]. 그러므로 간이식을 앞두고 있는 심한 간 손상이 있는 환자는 빈혈, 전구응고인자의 합성저하, vitamin K 감소, 증가된 피브린 용해성을 보이며 문맥고혈압(portal hypertension)과 비장비대(splenomegaly), 혈소판 감소 증 등의 증상을 나타낸다[13,14]. 이런 이유로 간 이식전 구강검사 및 치료를 위해 내원한 환자는 전신상태가 좋지 않고 출혈 가능성이 높으므로 특별한 주의를 기울여야 하며 외과 적 시술 필요시 술전 검사로 complete blood count (CBC)와 혈소판수(platelet count), prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT)가 추천된다[15]. 그리고 이식 후에도 면역억제제 투여로 인한 감염가능성이 있으므로 주기적인 구강검진 및 구강건강 유지가 필요하다.

이에 본 연구에서는 연세대학교 치과대학병원 통합진료과로 의뢰된 간이식 환자들의 출혈 경향과 구강 내 감염원 상태를 평가하고 다른 장기이식과는 구별되는 간이식 환자의 치과적 고려사항에 대해 살펴보았다

대상 및 방법

본 연구는 2010년 3월 1일부터 2012년 2월 29일까지 2년

동안 연세의료원(이식외과 34명, 일반외과 4명, 소화기내과 4명)에서 연세대학교 치과대학병원 통합진료과로 간이식 수술 전 평가를 위해 협진 의뢰된 46명(남 32명, 여 14명, 37세부터 71세, 평균 57.4세)을 대상으로 하였다.

간이식환자의 출혈경향을 평가하기 위하여 Electronic Medical Record (EMR)를 통하여 이식 전, 이식 6개월 후의 prothrombin time (PT), International Normalization Ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT), 혈소판수치를 조사하였다. 그리고 구강 내 감염원 평가를 위해 이식 전 구강 검진과 방사선 사진을 이용하여 구강 진단명과 치과 처치 내용을 조사하였고, 간이식 수술 전까지 치과 치료 가능한 시간(이식수술 날짜와 술전 검사를 위해 치과 방문한 날짜와의 간격)도 조사하였다. 본과에 수술 전 의뢰된 환자 중 간이식 수술 후 4명이 사망(1명은 간이식 당일, 3명은 평균 83일 후에 사망)하여 6개월 뒤 술 후 경과 관찰 통계에 포함시키지 못했다.

결과

1. 간이식 환자의 진단명과 출혈 경향

1) 수술 전 내원한 환자들의 진단명은 간경화(Liver cirrhosis) 25명, 간암(Hepatocellular carcinoma) 17명, 이었고, B-viral origin이 각각 56%, 64%였다(Fig. 1).

2) 간이식 전 출혈 경향: 간이식 전 42명의 PT의 평균은 16.3 sec (정상 11-14 sec), INR은 평균 1.42(정상 0.91-1.16)로 정상치보다 높았고, 혈소판 수는 평균 93,000/mm³ (정상 14,000-400,000/mm³)로 정상치보다 낮았다. aPTT는 평균 34.4 sec(정상 25-35 sec)로 비교적 정상 범위 내에

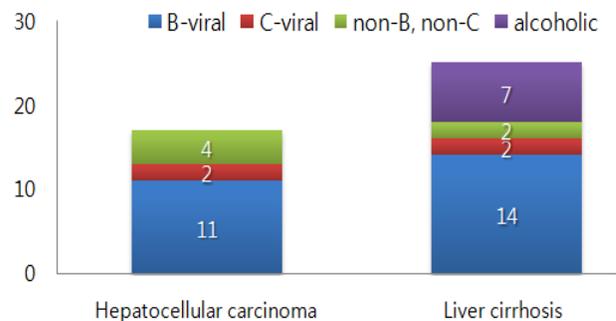


Fig. 1. The liver diseases diagnosis in liver transplant candidates

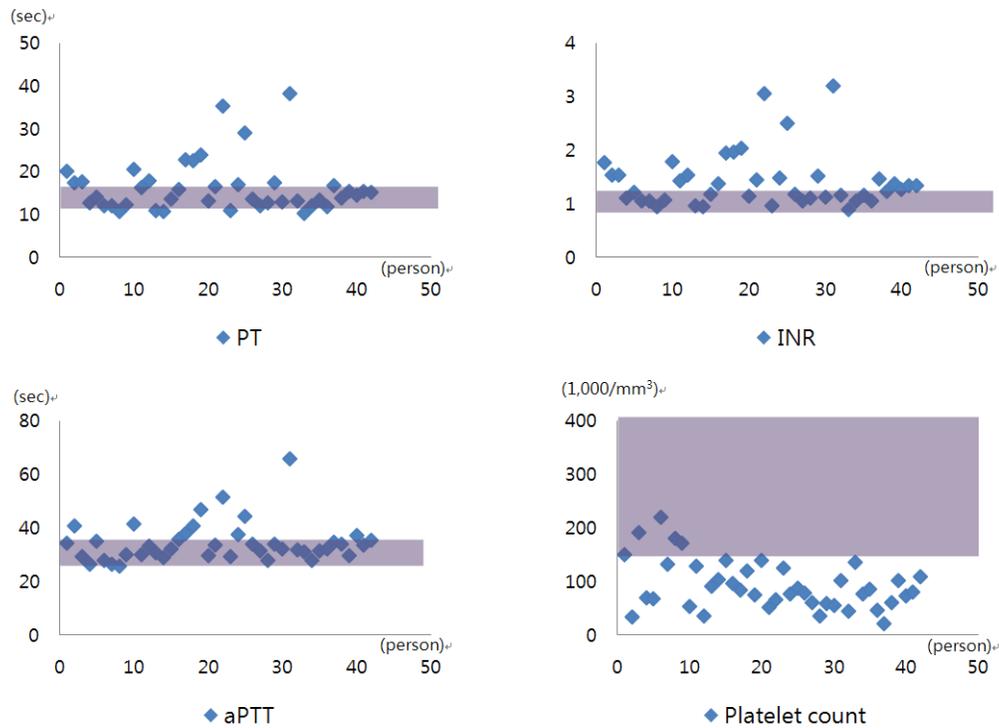


Fig. 2. Laboratory test before liver transplantation

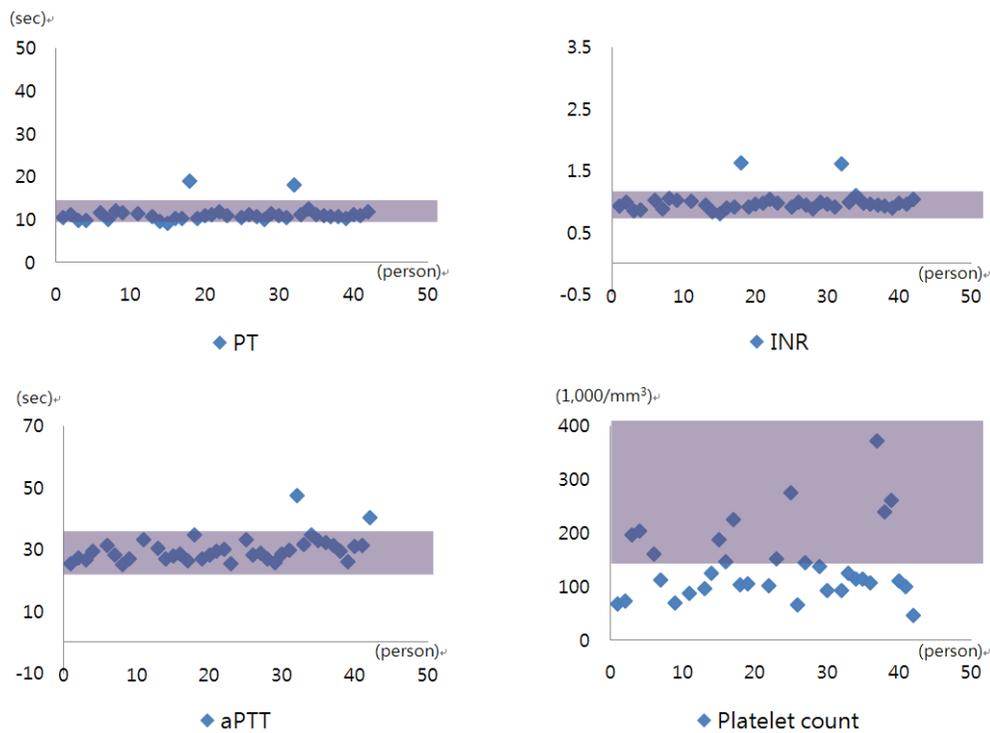


Fig. 3. Laboratory test, 6 months later after liver transplant

있는 환자들이 많았다(Fig. 2).

3) 간이식 후 출혈 경향: 간이식으로부터 6개월 뒤 내과적

으로 술 후 경과 관찰된 38명의 PT는 평균 11.2 sec (정상

11-14 sec) INR은 평균 0.98 (정상 0.91-1.16), aPTT는

평균 29.9 sec (정상 25-35 sec)로 대부분 정상 범위 안에 있었고, 혈소판 수는 평균 139,000/mm³ (정상 14,000-400,000 mm³)로 이식 전보다는 정상범위에 가까웠으나 환자별 편차가 큰 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

2, 간이식환자의 수술 전 구강 내 감염원

1) 구강 내 감염원: 만성 치주염이 37 case (88.1%)로 차지하는 비율이 가장 컸고, 치아우식증 13 case (31.0%), 만성 근단성 치주염 7 case (16.7%)였다. 발치가 필요한 잔존치근 6 case (14.3%), 제3대구치와 관련된 만성 치관주위염 2 case (4.8%), 그 밖에 치근흡수 1 case, 치근 파절 1 case, 낭종 1 case로 나타났다(Fig. 4).

2) 감염원 치료: 28명(66.7%)이 치석제거술을 받았고, 6명(14.3%)은 치아 발치, 1명(2.4%)은 수복치료를 진행하였다. 초진 후 내원하지 않은 환자는 7명(16.7%)이었고 20명

(47.6%)은 수술 중 치과적 위험도를 줄이기 위해 마우스가드를 제작하였다. 치료계획 상 모든 치과 진료를 받은 환자는 15명(35.7%), 나머지 27명(64.3%)은 치료를 마무리하지 못했다(Fig. 5).

3) 간이식 수술 전까지 치과 치료 가능한 시간: 간이식 수술 1주 전에 내원한 환자가 22명(52.4%), 1주에서 2주 전 사이에 내원한 환자가 8명(19.0%), 3일 전에 내원한 환자가 10명(23.8%)이었다(Fig. 6).

고찰

정상 지혈 과정은 혈관내피세포 손상 시 혈소판이 혈관 내 피하조직의 von Willebrand factor에 부착, 활성화하여 상처 부위로 다른 혈소판 부착과 응집을 유도 후 혈소판 혈전을 만들고 동시에 응고 cascade (내인성, 외인성 경로)

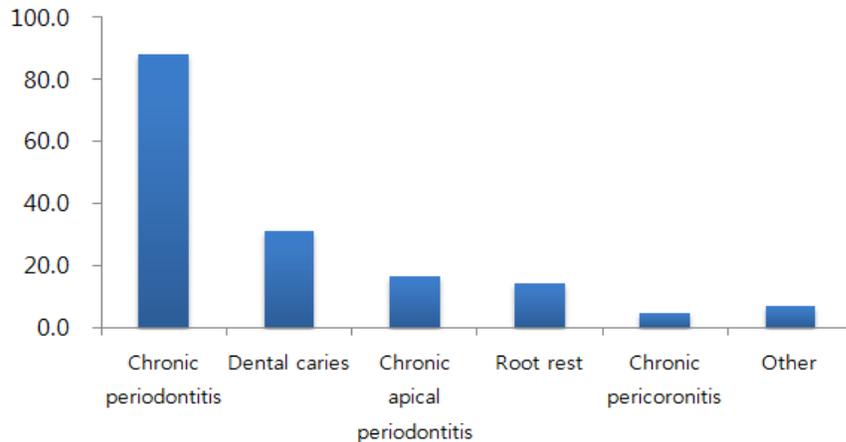


Fig. 4. Prevalence of dental infectious foci assessed to be in liver transplant candidates

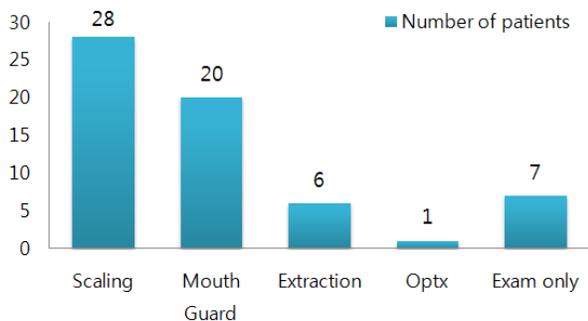


Fig. 5. Completion of dental treatment in liver transplant candidates

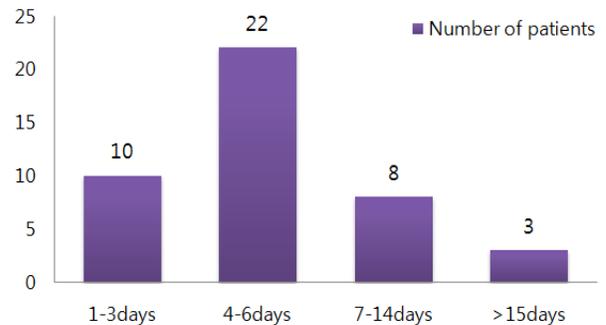


Fig. 6. Time interval between dental visit and operation date of liver transplantation

를 활성화하여 혈전을 안정화시키는 피브리노겐 형성, 이후에 상처 부위의 혈전 형성을 제한하고 제거하는 피브리노겐 용해하는 3가지 순서로 이루어진다[12]. 간은 이런 지혈 과정을 조절하는 데 필요한 다양한 단백질을 합성하므로 간세포의 손상은 여러 응고 기전의 이상을 초래하고 출혈 또는 비정상적인 혈전을 만들 수 있다.

간손상 시 지혈의 첫 과정에 관여하는 혈소판의 수와 기능이 감소하는데, 이런 혈소판감소증(thrombocytopenia)은 간경화 환자의 15-70%에서 관찰된다. 간섬유화로 문맥고혈압이 나타나고, 이차적으로 비장비대 및 비장기능 항진이 발생한다[13]. 혈소판의 파괴 기능을 담당하는 비장비대, 혈소판의 증식을 유도하는 thrombopoietin의 간에서 합성 감소, 혈소판이 생성되는 골수가 간염바이러스 또는 바이러스 치료제인 인터페론에 의해 억제되어 혈소판수가 감소하고 혈소판의 생존 기간도 평균 8.4일에서 5.7일로 감소한다 [12,13].

간은 응고인자 VIII (von Willebrand factor)을 제외한 모든 혈액응고인자와 지혈 억제인자(피브리노 용해인자)를 생성하고, 비타민 K를 흡수하는 기능을 한다. 비타민 K는 응고인자 prothrombin (factor II), factor VII, IX, X 활성화의 조효소로 지혈의 외인성 경로에 관여하고, 항응고인자(anticoagulant factor)의 억제에 관여하기 때문에 간 손상 시 응고인자의 생성 및 활성화에 문제가 발생하고 비정상적 출혈이 발생할 수 있다. 비타민 K 의존 응고 인자들이 다른 응고인자들에 비해 간질환에 더 예민하기 때문에 간질환 시 외인성 경로를 평가하는 PT는 간질환 정도를 평가하는 기준이 되기도 하며 aPTT보다 증가된다[13]. 그리고 간손상 시 상처 부위의 혈전이 안정화되기도 전에 비정상적 피브리노 용해(increased fibrinolysis)가 일어나 출혈 가능성이 높아진다.

간이식 환자의 경우 혈소판 장애, 응고인자 장애, 피브리노 용해성 증가 등 3가지 지혈기전의 장애가 함께 나타나므로 항혈소판제제나 항응고제 등을 복용하는 환자들보다 출혈 위험성이 더 크다고 하겠다. 그러므로 치석제거술, 치근활택술, 치아 발치, 수복 치료를 위한 국소마취와 같은 일반적인 치과 치료과정도 심각한 후유증을 일으킬 수 있기 때문에 치과의사는 치료 전 간질환 환자들의 출혈 경향에 대해 신중하게 고려해야 한다[16].

연세대학교 치과대학병원 통합진료과로 간이식 수술 전 평가를 위해 협진 의뢰된 42명의 임상병리검사를 조사해본 결과 PT와 INR (환자의 PT를 정상 PT로 나눈 것)은 정상치보다 연장되고, 혈소판 수는 정상치보다 낮았다. 이는 간기능의 저하로 인해 주로 외인성 경로에 관여하는 응고인자의 합성 저하와 혈소판 수 감소로 출혈 가능성이 높음을 나타내므로 간이식 전 환자에게 치과적 치료를 시행하기 전에는 최소의 외과적 치료를 해야 하며 반드시 협진을 통해 비정상적인 출혈 소인을 조절하거나 필요하다면 지혈제 등을 사용해야 한다. 특히 혈소판 수치가 50,000 이하이거나 INR이 3 이상의 경우에는 platelet과 FFP (fresh frozen plasma)의 수혈도 고려해야 한다[10]. 본 연구에서도 이식 전 구강검사에서 발치가 필요한 경우 지혈제 등을 이용하여 발치 후 출혈 위험을 감소시켰고 술 후 비정상적 출혈을 보인 환자는 없었다.

간 이식 수술 후 6개월 뒤 임상병리검사를 확인해본 결과 PT, INR 수치가 정상 범위 안으로 측정되었고, 혈소판 수도 간이식 전보다 정상에 가까웠다. 간이식 수술 후 기간을 Immediate phase, Stable phase, Transplant rejection phase로 나눌 수 있는데[10], 간이식 후 3-6개월 뒤인 stable phase에서는 혈소판을 제외한 간기능이 거의 정상에 가까우므로 모든 치과치료가 가능한 시기로 알려져 있다. 그러나 간이식 수술 후 3-6개월이 지났다고 하더라도 거부 반응이 일어날 수 있기 때문에 출혈이 예상되는 침습적인 치료가 필요할 때는 협진을 통해 환자의 상태를 확인할 필요가 있다 [10].

본 연구에서 치과병원에 내원한 간이식 예정 환자를 진단해본 결과 치석 제거술을 필요로 하는 만성 치주염 환자가 88.1%로 차지하는 비율이 가장 컸고, 수복 치료가 필요한 치아우식증이 31.0%, 근관치료를 해야 하는 만성 근단성 치주염의 경우 16.7%에서 발견되었다. 잔존치근(14.3%), 제3대구치 만성 치관주위염(4.8%), 치근흡수, 치근 파절, 낭종으로 발치가 필요한 경우도 있었다. 간이식 전 출혈 경향과 환자의 전신 상태를 고려하여 염증과 감염의 원인 요소 제거로 28명(66.7%)이 치석제거술, 6명이 발치(14.3%), 1명이 수복치료를 받았고 나머지 치료는 이식 수술 후로 연기하였다.

Perdigao 등은[11] 52명의 간이식 전 구강검사에서 33명 (63.5%)이 발치가 필요하였고, 이 중 INR 수치가 3 이하 혈소판 수치 3만 이상인 상태인 23명의 84개의 simple 발치 후 1명에서만 발치 후 출혈이 지속되었다고 보고하였다. Ward와 Weideman은[12] 30명의 간이식 전 구강검사 후 35 case의 외과적 발치에서 7 case (20%)의 출혈이 있었는데, 이 중 10개 이상 발치한 고위험군 10명 중 5명이 술 후 출혈이 되었다고 보고하였다. 그리고 술 중 INR, 혈소판 수치는 출혈과 상관없었고 발치 난이도 및 개수가 출혈과 관련성이 있다고 보고하였다. Niederhagen 등은[17] 간이식 전 구강 내 감염원으로 발치가 필요한 환자가 65%라고 보고하면서 발치 환자 중 15.4%에서 이차 출혈이 발생하였으므로 간손상 환자의 전신 상태와 출혈 경향을 고려하여 단지 꼭 필요한 발치만 이식 전에 시행하고 나머지는 간이식 후의 stable phase가 될 때까지 기다려서 시행할 것을 권고하였다. 이들의 연구에서는 항후 감염을 일으킬 소지가 있는 모든 치과적 질환을 발치에 포함하였으므로 이식 전 발치가 필요한 환자가 많은 것으로 추측된다. 본 연구에서는 증상이 없는 치근단 만성 치주염, 치관주위염, 낭종 등은 간이식 전 환자의 전신 상태를 고려하여 이식 수술 전 발치에 포함시키지 않았으므로 타 연구에 비해 발치가 필요한 환자 수가 적었고 술 후 출혈도 적었다고 생각된다.

간이식 예정 환자의 치과치료 시 또 다른 중요하게 고려해야 할 점은 약물사용이다. 간손상 시 혈장 내 단백질과 알부민의 농도가 낮아 약물의 free drug을 증가시키고 약의 부작용 및 독성은 증가하게 된다[18]. 치과에서 흔히 사용하는 penicilline, amoxicilline, beta-lactam group antibiotics, cephalosporine은 신장에서 배설되므로 사용 가능하고, 특히 penicilline은 높은 복수(ascitic fluid)의 침투 능력을 가지므로 간기능이 저하된 환자에서 권고된다. Aminoglycoside, clindamycin은 신장독성과 함께 간독성도 있으므로 피해야 하며 metronidazole의 경우 간에서 대사되지만 복용 간격을 늘려서(정상인은 500 mg 6시간 간격, 간이식환자는 500 mg 12시간 간격) 사용 가능하다. 정상인에서는 penicilline allergy의 경우 erythromycin, clindamycin이 대체약이나 간기능이 저하된 환자에서는 vancomycin이 대체약으로 권고된다[10].

간경화 환자의 통증조절에 관하여는 현재 guideline은 없으나 Chandok and Watt은[19] 여러 문헌 고찰과 간전문가들의 처방을 토대로 하여 nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID)의 사용은 피하고 acetaminophen 2 g/day 이하로 사용을 추천하였다. NSAID는 주로 간에서 대사되지만 높은 혈장단백질과의 결합능력 때문에 혈장단백질이 부족한 간기능 저하 환자에서 약물의 독성이 증가할 수 있고, 항혈소판의 기능을 가지고 있어서 외과적 시술 시 출혈 가능성을 증가시킬 수 있으므로 사용을 피하는 것이 좋다. Acetaminophen은 overdose일 때 간독성이 있으나 용량을 잘 지키고 약복용 시 alcohol을 제한한다면 간기능이 저하된 환자에서 안전한 약이다. 정상인은 4 g/day 이하로 2주 넘지 않게 복용하는 것을 권하나 간손상 환자는 2 g/day 이하로 2주 넘지 않게 사용하여야 하고, 심한 통증 시 tramadol의 사용은 가능하나 용량을 줄이는 것이 필요하다고 하였다.

치과에서 흔히 사용하는 amide의 계열의 국소마취제(예, lidocaine)의 경우 간에서 대사되므로 적은 양으로도 toxic level에 도달하므로 가능한 적게 사용하여야 하고 혈장에서 주로 대사되는 articaine을 사용하는 것이 좋다[20].

본 연구에서는 진단과 치료계획을 염증이나 감염 가능성이 있는 병소만을 처치하는데 중점을 두었음에도 불구하고 64.3%의 환자가 치료를 다 받지 못하였는데, 이는 간이식 수술 예정일로부터 평균적으로 9일 전에 내원하여 이식 수술 전까지 치과 치료를 시행하는데 필요한 시간이 충분하지 않았다는 점을 가장 큰 원인으로 생각할 수 있다. 간이식 수술 전 협진 의뢰된 42명 중 술 후 경과 관찰이 된 환자가 2명에 불과한 것을 볼 때 구체적인 지침과 협진 체계가 마련되는 것이 필요하겠다.

간이식 후 최소 3-6개월까지는 치과치료를 연기하는 것이 바람직하기 때문에 수술 전에 전신적인 상태를 악화시킬 수 있는 요인과 치과적인 통증을 유발시킬 수 있는 요인을 제거하는 것이 우선되어야 한다. 그러므로 치과 치료 전 임상병리검사를 통해 출혈 위험을 확인하고, 약물 사용을 신중하게 고려하며, 의뢰한 과와 긴밀한 협진을 통해 환자에게 필요한 치료를 충분한 시간적 여유를 두고 시행하여 간이식이 성공적으로 이루어질 수 있도록 돕는 것이 중요하다. 간이식 후

에는 주기적으로 경과를 관찰하며 환자가 구강 위생을 잘 관리할 수 있도록 하는 것이 간이식 환자의 예후에 도움이 될 것이라 생각된다.

참고문헌

- Guggenheimer J, Egtesad B, Stock DJ: Dental management of the (solid) organ transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95(4): 383-9.
- Guggenheimer J, Mayher D, Egtesad B: A survey of dental care protocols among US organ transplant centers. *Clin Transplant* 2005; 19(1): 15-8.
- Fishman JA: Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-4.
- Rustemeyer J, Bremerich A: Necessity of surgical dental foci treatment prior to organ transplantation and heart valve replacement. *Clin Oral Invest* 2007; 11: 171-4.
- Helenius-Hietala J, Meurman JH, Höckerstedt K, Lindqvist C, Isoniemi H: Effect of the aetiology and severity of liver disease on oral health and dental treatment prior to transplantation. *Transpl Int* 2012; 25(2): 158-65.
- Helenius-Hietala J, Aberg F, Meurman J, Isoniemi H. Increased infection risk postliver transplant without pretransplant dental treatment. *Oral Dis* 2012; 14. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01974.x. [Epub ahead of print].
- Global Observatory on Donation and Transplantation. Available from: URL: <http://www.transplant-observatory.org/Pages/DataReports.aspx>. Accessed March 6, 2011.
- Glassman P, Wong C, Gish R: A review of liver transplantation for the dentist and guidelines for dental management. *Spec Care Dentist* 1993; 13: 74-80.
- Guggenheimer J, Egtesad B, Close JM, et al: Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2007; 13: 280-6.
- Douglas LR, Douglass JB, Sieck JO, et al: Oral management of the patient with end-stage liver disease and the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 55-64.
- Perdigão JP, de Almeida PC, Rocha TD, Mota MR, Soares EC, Alves AP, Sousa FB: Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(3): e177-84.
- Ward BB, Weideman EM: Long-term postoperative bleeding after dentoalveolar surgery in the pretransplant liver failure patient. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1469-74.
- Peck-Radosavljevic M. Review article: Coagulation disorders in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(Suppl 1): 21-8.
- McCormick PA, Murphy KM: Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14(6): 1009-31.
- Muilenburg DJ, Singh A, Torzilli G, Khatri VP: Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am* 2009; 93(5): 1065-81.
- SilvaSantos PS, Fernandes KS, Gallottini MH: Assessment and management of oral health in liver transplant candidates. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(2): 241-5.
- Niederhagen B, Wolff M, Appel T, et al: Location and sanitation of dental foci in liver transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 173-8.
- Firriolo FJ: Dental management of patients with end-stage liver disease. *Dent Clin North Am* 2006; 50: 563-90.
- Chandok N, Watt KD: Pain management in the cirrhotic patient: The clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 451-8.
- Golla K, Epstein JB, Cabay RJ. Liver disease: current perspectives on medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98(5): 516-21.