

بررسی ریسک خونریزی به دنبال اعمال جراحی مینور دهان و دندان در بیماران مصرف کننده داروهای ضد انعقاد خوراکی: یک مطالعه متآنالیز

مهیار نصابی*، دکتر شیرین فتاحی**

چکیده:

زمینه و هدف: هدف بررسی حاضر پاسخ به سوال PICO زیر است: "خطر خونریزی در بیمارانی که داروهای ضد انعقاد خوراکی مصرف می‌کنند و تحت عمل جراحی دهان یا بدون قطع درمان آنتی ترومبوتیک قرار می‌گیرند، چیست؟" بر این اساس، با انجام این مطالعه متآنالیز، هدف ما تعیین خطر خونریزی در حین و بعد از جراحی دندان در بیماران تحت درمان ضد انعقاد، و همچنین ارائه راهنمایی‌هایی است که به متخصصان دندانپزشکی در تصمیم‌گیری آگاهانه بالینی کمک می‌کند، می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه متآنالیز، ما جستجوهای را برای مطالعات کارآزمایی بالینی واجد شرایط در مرکز کتابخانه کاکرین (واحد مرکزی کارآزمایی‌های کنترل‌شده کاکرین) و Ovid Medline (EMBASE و Ovid) از پایگاه‌های داده‌ای ذکر شده با کلید واژه‌های جراحی دهان، اگزودنتیا و نصب ایمپلنت دندان، خطر حوادث خونریزی دهنده و مترادف آنها و ضد انعقاد خوراکی (آنتاگونیست‌های ویتامین K) انجام دادیم. تجزیه و تحلیل برای هر ضد انعقاد و نتیجه مورد انتظار انجام شد. برای مطالعاتی که پیامدهای دوگانه را گزارش کردند، خطر نسبی (RR) همراه با فاصله اطمینان 95% محاسبه شد. اثرات تصادفی مرتبط با متآنالیز با استفاده از نرم افزار STATA (نسخه 10/1) تعیین شد.

یافته‌ها: نتایج یک تا سه برابر بیشتر خطر خونریزی را در بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند در مقایسه با بیمارانی که استفاده از داروهای ضد انعقاد را در حین عمل قطع کرده بودند (RR=1/67 و CI:0/97-2/89) و بعد از عمل (RR=1/44 و CI:0/71-2/92) نشان داده‌اند.

نتیجه‌گیری: خطر خونریزی حین و پس از جراحی در بیمارانی که داروی ضد انعقاد خود را قطع نکنند، نسبت به بیمارانی که داروی خود را قطع نمایند، در حین اعمال جراحی مینور دهان و دندان وجود دارد؛ با این حال، یافته‌ها باید با احتیاط تفسیر شوند و مطالعات جدید در مورد این موضوع باید آغاز شود.

واژه‌های کلیدی: خونریزی، ریسک، جراحی دهان و دندان، متآنالیز

نویسنده پاسخگو: دکتر شیرین فتاحی

تلفن: 04133346977

E-mail: surgery.doctor.tabriz@gmail.com

* دانشجوی دندانپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

** استادیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ وصول: 1402/05/03

تاریخ پذیرش: 1402/09/04

زمینه و هدف

(درجه بندی ارزیابی، توسعه و ارزیابی توصیه‌ها)، ابزاری که به طور معمول برای ارزیابی کیفیت مجموعه‌ای از شواهد و قدرت توصیه‌های یافته‌ها استفاده می‌شود، استفاده نکرده‌اند و نقطه ضعف مقالات آنان محسوب می‌شود.^{18 و 19}

هدف بررسی حاضر پاسخ به سوال PICO زیر است: "خطر خونریزی در بیمارانی که داروهای ضد انعقاد خوراکی مصرف می‌کنند و تحت عمل جراحی دهان با یا بدون قطع درمان آنتی ترومبوتیک قرار می‌گیرند، چیست؟" بر این اساس، با انجام این مطالعه متاآنالیز، هدف ما تعیین خطر خونریزی در حین و بعد از جراحی دندان در بیماران تحت درمان ضد انعقاد می‌باشد.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

این بررسی سیستماتیک مطابق با توصیه‌های شرح داده شده در کتابچه راهنمای کارکن برای بررسی‌های سیستماتیک مداخلات انجام شد. این مطالعه مطابق با چک لیست PRISMA انجام شد. این مطالعه در طی سه ماهه ابتدایی سال 1402 در دانشگاه علوم پزشکی تبریز طراحی و انجام شده است.

معیارهای ورود و خروج

مطالعاتی که واجد شرایط ورود بودند شامل: کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده شامل داوطلبان بزرگسال از هر دو جنس، مصرف‌کنندگان داروهای ضد انعقاد خوراکی (آنتاگونیست‌های ویتامین K، مهارکننده‌های فاکتور Xa، یا مهارکننده‌های مستقیم ترومبین) و نیاز به جراحی‌های دندانی مانند اگزودنتیا و ایمپلنت‌های دندانی بود. همچنین مطالعات وارد شده برای داشتن یک گروه آزمایشی شامل شرکت‌کنندگانی که بدون وقفه درمان ضد انعقادی تحت جراحی‌های دندانپزشکی قرار گرفتند و یک گروه کنترل شامل شرکت‌کنندگانی بود که تحت جراحی‌های دندانپزشکی با قطع درمان ضد انعقادی قرار گرفتند و معیارهای خروج شامل مطالعاتی بود که در آن بیماران تحت درمان ترکیبی ضد انعقاد (ضد انعقاد خوراکی همراه با یک ضد تجمع پلاکتی) بیش از 20 درصد نمونه را تشکیل می‌دادند. مطالعاتی که در آنها جمعیت به وضوح نماینده نبود (به عنوان مثال، بیمارانی که خطرات خونریزی

استفاده روتین از داروهای ضد انعقاد خوراکی با عدم تعادل هموستاتیک بین لخته شدن و ضد انعقاد خون مرتبط است و تغییرات قابل توجهی در این رابطه ممکن است خطر خونریزی یا ترومبوآمبولی را افزایش دهد.¹ داروهای ضد انعقاد را می‌توان بر اساس روش مصرف آنها طبقه بندی کرد. داروهای ضد انعقاد خوراکی شامل آنتاگونیست‌های ویتامین K مانند وارفارین هستند که فاکتورهای IX, VII, II و X از آبشار انعقادی را مهار می‌کنند.² ضد انعقاد های خوراکی جدید مانند دابیگاتران، به طور مستقیم ترومبین (فاکتور آبشار انعقادی II) و آنهایی که فاکتور Xa را مهار می‌کنند، مانند ریواروکسابان هستند. یک ضد انعقاد تزریقی رایج مورد استفاده هپارین با وزن مولکولی کم است.³

استفاده روزافزون از این داروها احتمال درمان ضد انعقادی را در بیماران تحت درمان دندانپزشکی افزایش می‌دهد. بنابراین لازم است درمان ایمن و پیشگیرانه به منظور جلوگیری از بروز عوارض و بیماری‌های همراه در این بیماران ترویج شود.⁴ بر اساس دستورالعمل کالج آمریکایی پزشکان قفسه سینه (2012)، مقدار مطلوب INR برای بیمارانی که داروهای ضد انعقاد خوراکی مصرف می‌کنند، بین 2 تا 3 است. زمانی که این شاخص نشان دهنده ناهنجاری‌ها باشد، درمان باید توسط پزشک تنظیم شود.⁵⁻⁸

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که اگزودنتیاهای انجام شده در بیماران با محدوده INR توصیه شده را می‌توان بدون وقفه خوراکی ضد انعقاد یا داروهای ضد پلاکتی انجام داد.⁹⁻¹¹ اگرچه بررسی‌های سیستماتیک قبلی خطر خونریزی در طی روش‌های جراحی دهان را در بیمارانی که از داروهای ضد انعقاد خوراکی استفاده می‌کنند، ارزیابی کرده‌اند، اما به دلیل تفاوت‌های روش‌شناختی یا تناقضات در این مطالعات، ایمنی انجام روش‌های جراحی دندان نامشخص است.¹² به عنوان مثال، یافته‌های گزارش شده توسط نعمت الله و همکارانش (2011)¹³ و مادرید و همکارانش (2009)¹⁴ محدود به جراحی‌های دندان نبودند، در حالی که دایرمن و همکارانش (2013)¹⁵ متاآنالیز نتایج را انجام ندادند و کامرر و همکارانش (2015)¹⁶ و شی و همکارانش (2017)¹⁷ از مطالعات مشاهده‌ای به جای آزمایشات بالینی استفاده کرد و مقادیر INR را در مطالعات خوت محدود نکرده بودند. علاوه بر این، هیچ یک از این مرورهای سیستماتیک از GRADE

(آنتاگونیست‌های ویتامین K و ضد انعقاد‌های خوراکی) انجام شد.

انتخاب مطالعه

دو محقق که به طور مستقل عناوین و چکیده‌های بالقوه مرتبط را انتخاب کردند که معیارهای واجد شرایط بودن برای آنها اعمال شد. متون کامل مطالعات بالقوه واجد شرایط به دست آمد، و این محققین واجد شرایط بودن متن کامل هر مطالعه را ارزیابی کردند؛ همه اختلافات با اجماع حل شد.

استخراج داده‌ها

در ابتدا، دو محقق که به طور مستقل کار می‌کردند، داده‌ها را از هر مقاله استخراج کردند و به اجماع رسیدند. اختلافات با اجماع حل و فصل شد و مسائل بحث برانگیز با بازیب سوم مورد بحث قرار می‌گرفت. همین بازیب‌ها، به‌طور مستقل، داده‌ها را در مورد بیماران، روش‌ها، مداخلات، پیامدها و عدم وجود نتایج قابل توجه استخراج و ثبت کردند. یک برگه استخراج داده مطابق با راهنمای دستورالعمل تهیه شده توسط نویسنده اصلی این بررسی استفاده شد و اطلاعات مهم هر مقاله در آن ثبت شد.

ارزیابی ریسک سوگیری

ابزار Cochrane Collaboration برای ارزیابی خطر سوگیری استفاده شد. هر دو محقق به طور مستقل و به صورت جفت، خطر سوگیری را برای هر کارآزمایی بالینی بر اساس تصادفی‌سازی ارزیابی کردند. تخصیص پنهان سازی، کور کردن بیمار، متخصص مراقبت‌های بهداشتی و ارزیابی کنندگان نتیجه؛ گزارش نتایج ناقص و گزارش انتخابی نتایج و عدم تعادل در اندازه‌گیری‌های پایه نمونه برای این ابزار اندازه‌گیری شد. برای هر دامنه، بازیب‌های گزینه‌های پاسخ «قطعاً بله»، «احتمالاً بله»، «احتمالاً نه» یا «قطعاً نه» را با «قطعاً بله» و «احتمالاً بله» که در نهایت نشان‌دهنده خطر کم سوگیری و «قطعاً نه» و «احتمالاً نه» که نشان‌دهنده خطر بالای سوگیری است را در نظر گرفتند.

متفاوتی را به دلیل قسمت‌های اخیر سکتی مغزی و جراحی‌های اخیر نشان می‌دهند) و یا مقدار INR بالاتر یا کمتر از محدوده مطلوب بین 2 تا 3 در بیش از 20 درصد نمونه‌ها بود.

نتایج ارزیابی شده

مطالعات گنجانده شده باید یکی از پیامدهای زیر را گزارش کرده باشند: خونریزی موضعی بعد از عمل که حداقل 48 ساعت پس از مداخله جراحی دهان اندازه‌گیری و گزارش شده باشند. تعریف خونریزی همانطور که در هر مطالعه توضیح داده شد پذیرفته شد. عوارض دهانی (عفونت، شکست ایمپلنت و مشکلات بهبودی در محل جراحی) به عنوان پیامدهای ثانویه در نظر گرفته شد.

جستجو برای مطالعات ابتدایی

برای اهداف مرور، ما جستجو‌هایی را برای مطالعات واجد شرایط در مرکز کتابخانه کاکرین (واحد مرکزی کارآزمایی‌های کنترل‌شده کاکرین) و Medline (Ovid و EMBASE) از پایگاه‌های داده ای ذکر شده را انجام دادیم. شروع پایگاه داده تا دسامبر 2023، بدون محدودیت‌های مربوط به زبان یا سال انتشار بود. مدیریت مراجع (فهرست کردن و حذف موارد تکراری) با استفاده از نرم افزار Endnote X8 انجام شد. دو محقق با خواندن فهرست‌های مرجع هر مطالعه انتخابی یا استنادهای یافت شده در مطالعات ثانویه، جستجوی دستی انجام دادند تا مطالعات بالقوه واجد شرایط را تأیید کنند.

استراتژی‌های جستجو

برای اهداف جستجو، عبارات توصیف کننده خطر خونریزی و روش جراحی دهان ترکیب شدند. جستجو با استفاده از اصطلاحات MeSH (عناوین موضوع پزشکی) برای هر عمل جراحی دهان و دندان (جراحی دهان، اگزودنتیا و نصب ایمپلنت دندان)، خطر حوادث خونریزی‌دهنده و مترادف آنها و چندین ضد انعقاد خوراکی

سننزداده‌ها

تجزیه و تحلیل برای هر ضد انعقاد و نتیجه مورد انتظار انجام شد. برای مطالعاتی که پیامدهای دوگانه را گزارش کردند، خطر نسبی (RR) همراه با فاصله اطمینان 95% محاسبه شد. اثرات تصادفی مرتبط با متآنالیز با استفاده از نرم افزار STATA (نسخه 10/1) تعیین شد.

کیفیت شواهد

کیفیت شواهد به طور مستقل برای هر پیامد گزارش شده با استفاده از سیستم GRADE ارزیابی شد (اطمینان در برآورد اثر). در این رویکرد، کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده‌ای که در ابتدا به عنوان شواهد با کیفیت بالا در نظر گرفته می‌شدند، ممکن است با توجه به ارزیابی یک یا چند مورد از پنج دسته محدودیت زیر، وضعیت کیفی آنها کاهش یابد: خطر سوگیری (برای هر مطالعه همانطور که قبلاً توضیح داده شد ارزیابی شده است)، ناسازگاری، شواهد غیر مستقیم، عدم دقت و سوگیری انتشار. ناهمگونی همچنین در ارتباط با تخمین اثرات با استفاده از آزمون χ^2 و آماره I² ارزیابی شد و به صورت زیر طبقه‌بندی شد: 0% تا 25% (ناهمگنی کم)، 50% (ناهمگنی متوسط) و 75% (ناهمگنی بالا).

یافته‌ها

از جستجوهای خود در چهار پایگاه داده فوق، 2266 مقاله را برای بررسی استخراج کردیم که 70 مقاله تکراری بودند. بر این اساس، در مجموع 2196 نشریه واجد شرایط بالقوه تلقی شدند. 26 مقاله دیگر از طریق جستجوهای دستی شناسایی شدند. از میان این مطالعات، 58 مورد برای برآوردن معیارهای واجد شرایط بودن تعیین شده برای این بررسی در نظر گرفته شد که سه مورد از آنها در سننزد کیفیت و دو مورد در متآنالیز گنجانده شدند (دیاگرام 1).

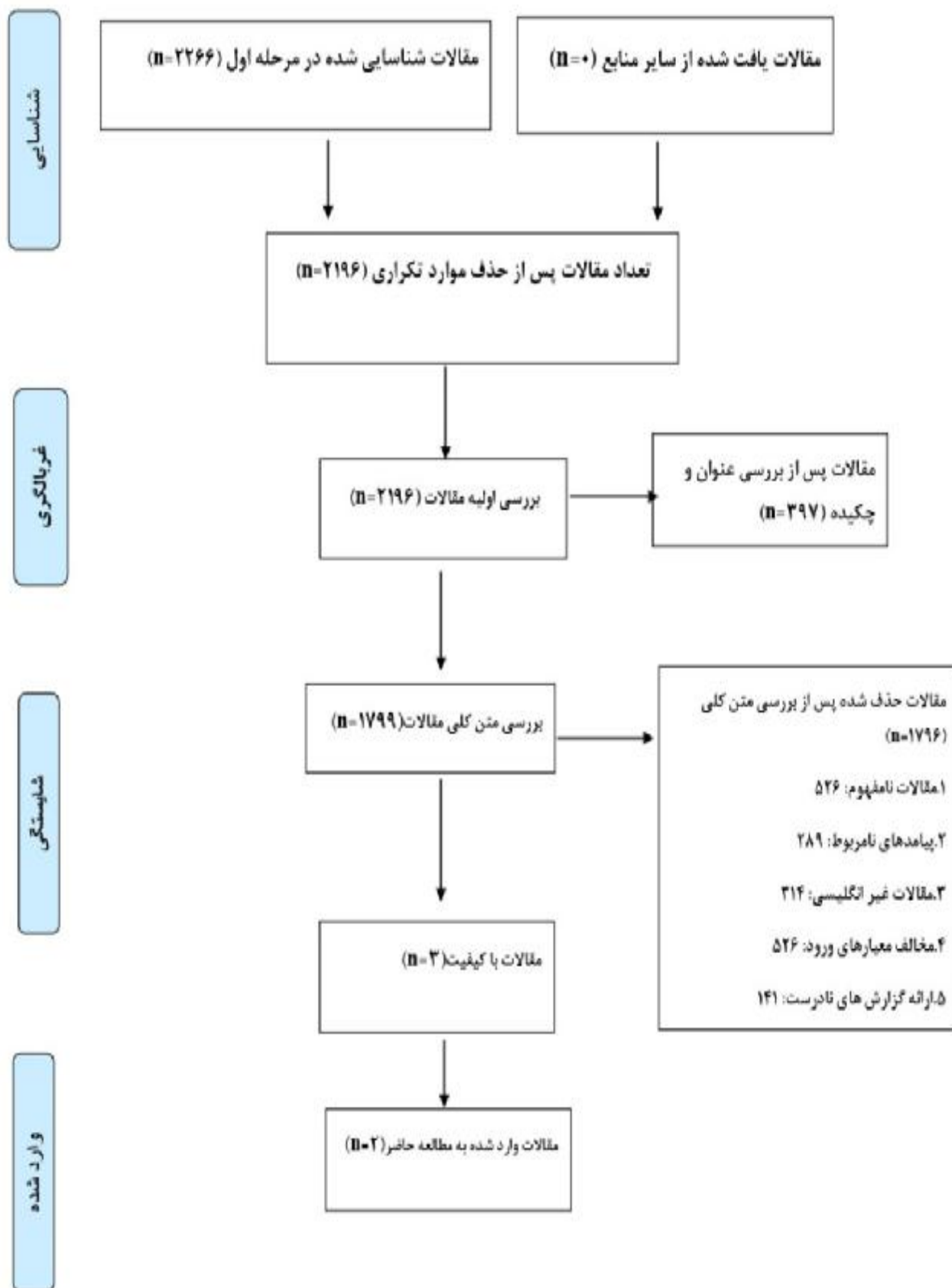
ویژگی‌های سه مطالعه تحت سننزد کیفیت در جدول 1 نشان داده شده است. این مطالعات 348 مصرف‌کننده داروهای ضد انعقاد خوراکی را مورد ارزیابی قرار دادند که اکثر آنها از آنتاگونیست‌های ویتامین K استفاده می‌کردند. با این حال، مطالعات، اطلاعات مربوط به بیماری‌های زمینه‌ای که تجویز داروهای ضد انعقاد را توجیه می‌کنند، ارائه نکردند.

همه مطالعات خطر خونریزی را در بیمارانی که تحت عمل جراحی دهان با یا بدون وقفه (چند روز قبل از عمل دندانپزشکی) درمان ضد انعقاد قرار می‌گرفتند، مقایسه کردند، اما سایر پیامدها را گزارش نکردند. اقدامات هموستاتیک موضعی مانند فشردن‌سازی با گاز، بخیه و اسفنج‌های سلولزی اکسید شده بخیه شده در تخت‌های جراحی به منظور کنترل خونریزی استفاده شد.

دو مورد از سه مطالعه جزئیات پیگیری بیمار را در هفته اول دوره‌های بعد از عمل ارائه کردند. در مطالعه سوم توسط کمبل و همکارانش (2000)، نتایج حاکی از زمان پیگیری 2 روزه بود، اگرچه این موضوع به صراحت در متن بیان نشده بود.

مطالعه انجام شده توسط Evans و همکارانش (2002) مصرف همزمان سایر داروها را در طول دوره تحقیق گزارش کردند که در آن برخی از بیماران پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی دریافت کردند. اگرچه هر سه مطالعه پیامد اولیه "خونریزی موضعی" را گزارش کردند، هیچ یک پیامد ثانویه را گزارش نکرد.

کمپبل و همکارانش (2000) یک ارزیابی کیفی از خونریزی مرتبط با جراحی‌های جزئی دهان در بیماران مبتلا به VKA انجام داد. خونریزی از نظر وزن اسفنج جراحی در دوره‌های قبل و بعد از عمل ارزیابی شد. در این راستا در نظر گرفته شد که هر گرم خون معادل حجم 1 میلی‌لیتر است و بر این اساس حجم خون از دست رفته در دوره قبل و بعد از عمل از تفاوت وزن اسفنج تعیین شد. بیست و پنج بیمار به یکی از دو گروه (میانگین INR برابر 2 واحد) اختصاص داده شدند: گروه تجربی که در آن بیماران استفاده از داروهای ضد انعقاد قبل و بعد از اقدامات جراحی ادامه داشت و گروه کنترل که در آن استفاده از داروهای ضد انعقاد 72 تا 96 ساعت قبل از مداخله جراحی قطع شد. هیچ یک از بیماران خونریزی بعد از عمل را نشان ندادند که نیاز به مداخله درمانی داشته باشد و تفاوت معنی‌داری در از دست دادن خون بین گروه‌ها وجود نداشت. اگرچه نویسندگان نیاز به بررسی‌های اضافی را پیشنهاد کرده‌اند، آنها همچنین معتقدند که انجام روش‌های جراحی جزئی دهان در بیمارانی که داروهای ضد انعقاد خوراکی مصرف می‌کنند بدون مداخلات دارویی اضافی ممکن است.



دیاگرام 1- سیر ورود مطالعات به مطالعه حاضر

جدول 1- خلاصه‌ای از نتایج مطالعات وارد شده به مطالعه مروری حاضر

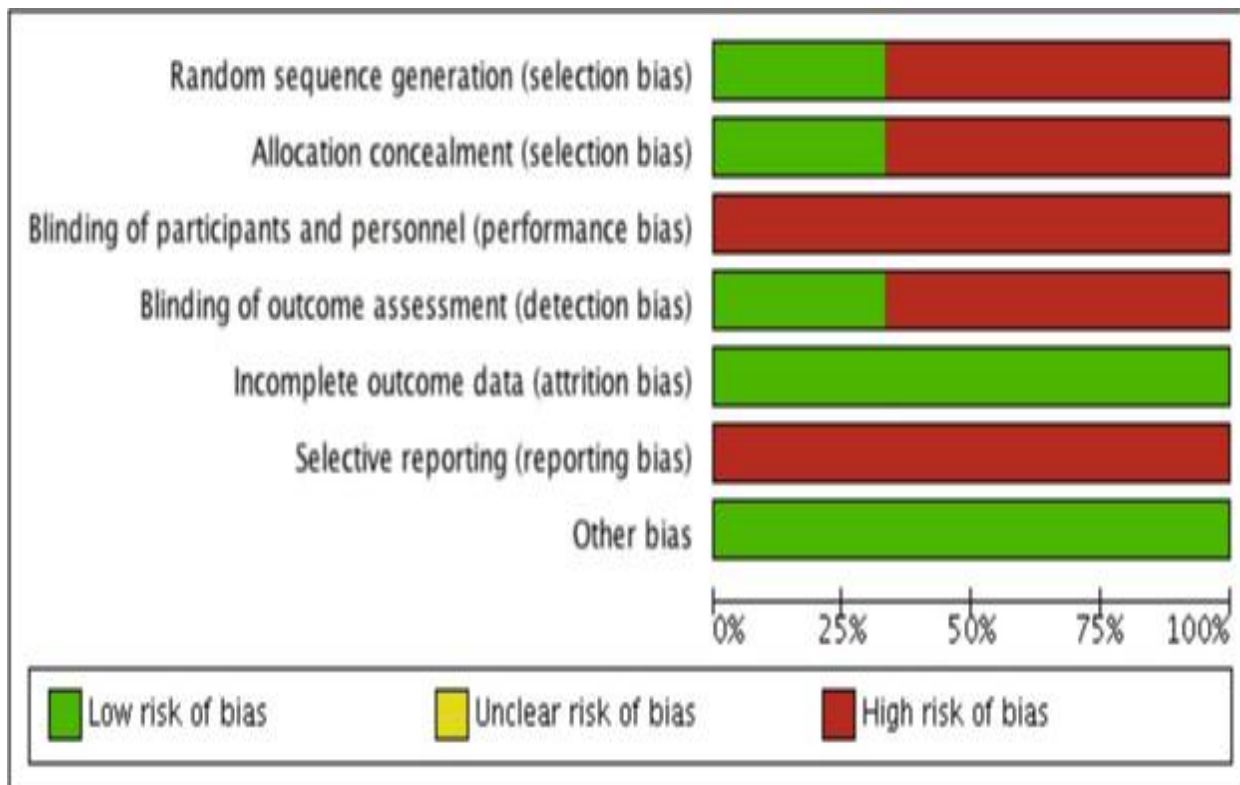
متغیرهای مهم	²⁰ Campbell 2000 /	²¹ Evans 2002 /	²² Al-Mubarak 2007 /
حجم نمونه	25	109	214
جنسیت زن	12 نفر	38 نفر	59 نفر
کشور انجام دهنده	آمریکا	انگلستان	عربستان
نوع داروی آنتی کواگولانت	وارفارین	وارفارین	انوکساپارین
پیامد اصلی اندازه گیری شده	خونریزی قبل و پس از جراحی	خونریزی پس از جراحی	خونریزی قبل و پس از جراحی
دوره پیگیری	2 روز	7 روز	7 روز
نوع جراحی	مولر سوم	جراحی شکستگی فک تحتانی	مولر سوم نهفته

Al-Mubarak و همکارانش (2007) بروز خونریزی پس از عمل را در بیمارانی که وارفارین (دوز 2 تا 10 میلی گرم روزانه) تحت اکسودنتیا مصرف می کردند، ارزیابی کردند. خونریزی با استفاده از گازی که به بیمار دستور گاز گرفتن برای مدت 6 تا 10 دقیقه داده شد، ارزیابی شد. اگر این اقدامات هموستاتیک برای مهار خونریزی کافی نبود، این رویداد به عنوان خونریزی در نظر گرفته می شد. علاوه بر این، داوطلبان تا 7 روز پیگیری شدند تا وجود محل های هموراژیک را تأیید کنند (از نظر تشکیل لخته و فرآیند ترمیم موضعی ارزیابی می شوند). در مجموع 214 بیمار به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. بیماران گروه 1 و 3 مصرف وارفارین را قطع کردند (2 روز قبل از عمل جراحی): گروه 1 (n=48) میانگین INR برابر 1/8 و بدون بخیه) و گروه 3 (n=56) میانگین INR 1.9 و با بخیه). بیماران در گروه های 2 و 4 مصرف وارفارین را ادامه دادند: گروه 2 (n=58) میانگین INR برابر 2/4 و بدون بخیه) و گروه 4 (n=52) میانگین INR برابر 2/7 و با بخیه). همه بیماران به مدت 6 تا 10 دقیقه تحت فشار گاز قرار گرفتند و تا 7 روز پیگیری شدند. مشاهده شد که در بین بیماران گروه 1 و 2، به ترتیب 12% (6 نفر) و 21% (12 نفر) حوادث خونریزی پس از عمل جراحی داشتند. در طول دوره بعد از عمل، 4% (2 نفر) از بیماران گروه 1 و 3% (2 نفر) در گروه 2 خونریزی داشتند.

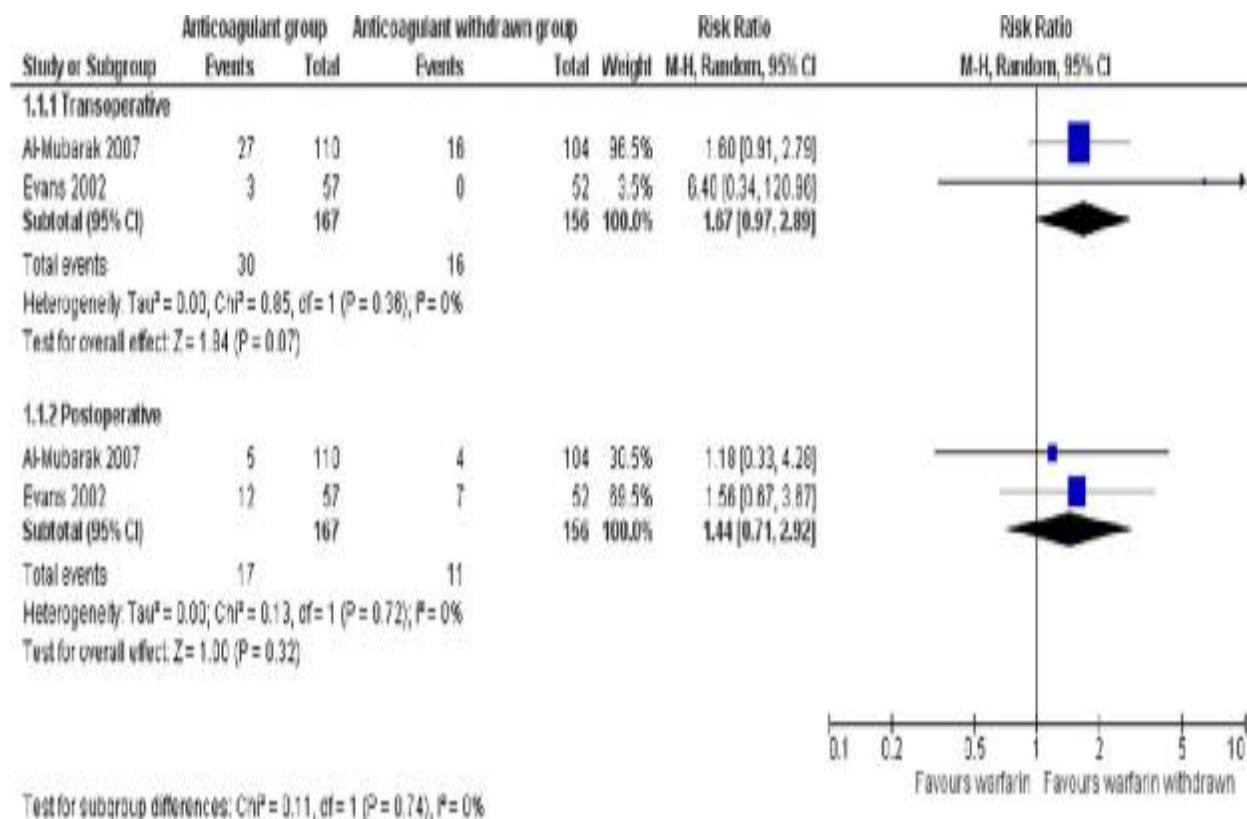
Evans و همکارانش (2002) خطر خونریزی را در 109 فرد مصرف کننده وارفارین که تحت اکسودنتیا ساده و متعدد قرار گرفتند، ارزیابی کردند. خونریزی با استفاده از گاز مورد بررسی قرار گرفت که بیمار به مدت 10 دقیقه گاز را در دهان فشار می داد. اگر اقدامات هموستاتیک برای مهار خونریزی کافی نبود، این رویداد به عنوان "خونریزی فوری" در نظر گرفته می شد. بیماران به صورت تصادفی در یکی از دو گروه مورد مطالعه به روش تخصیص تصادفی (57 نفر در گروه آزمایش و 52 نفر در گروه کنترل) قرار گرفتند. افراد گروه آزمایش به استفاده از وارفارین ادامه دادند، در حالی که افراد گروه کنترل مصرف وارفارین را 2 روز قبل از عمل جراحی قطع کردند. تمام نقاط جراحی با اسفنج های سلولزی اکسیده پوشانده شد و بیماران بخیه شدند. به بیماران دستور داده شد که یک گاز را به مدت 10 دقیقه گاز بگیرند. اگر چنین اقدامات هموستاتیک موضعی برای مهار خونریزی کافی نبود، "خونریزی فوری" در نظر گرفته می شد. 22 بیمار عوارض مربوط به خونریزی (فقط پس از جراحی) را ارائه کردند که 15 نفر (26%) در گروه آزمایش و هفت نفر (13/5%) در گروه کنترل بودند. بنابراین این مطالعه خطر افزایش احتمالی عوارض مرتبط با خونریزی را در صورت حفظ وارفارین نشان می دهد. با این حال، در بیشتر موارد، این حوادث را می توان با تجویز درمان موضعی کنترل کرد.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Al-Mubarak et al. (2007)	-	-	-	+	+	-	+
Campbell et al. (2000)	-	-	-	-	+	-	+
Evans et al. (2002)	+	+	-	-	+	-	+

تصویر 1- ارزیابی سوگیری انتشار در مطالعات



تصویر 2- نتایج ارزیابی سوگیری انتشار در مطالعات



تصویر 3 - نتایج متاآنالیز مقالات وارد شده به متاآنالیز حاضر

شامل نتایج ارزیابی شده را توصیف کردند. با این حال، ظاهراً، همه بیمارانی که در مطالعات ثبت نام کردند، درمان‌های پیشنهادی را شروع و تکمیل کردند. بروز حوادث ترومبوآمبولی در بین بیمارانی که درمان ضد انعقادی را قطع کرده بودند در کارآزمایی‌های بالینی ارزیابی نشد. سایر پیامدهای ثانویه، مانند کبودی، اکیموز، یا عفونت‌های بعد از عمل، ممکن است توسط مطالعات در نظر گرفته شده باشند. با این حال، این عوارض گزارش نشده بودند.

متاآنالیز اثرات تصادفی تفاوت آماری معنی‌داری را بین گروه‌هایی که استفاده از داروهای ضد انعقاد را ادامه دادند یا قطع کردند، نشان نداد. با این وجود، نتایج یک تا سه برابر بیشتر خطر خونریزی را در بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند در مقایسه با بیمارانی که استفاده از داروهای ضد انعقاد را در حین عمل قطع کرده بودند ($RR=1/67$) و ($CI:0/97-2/89$) و بعد از عمل ($RR=1/44$) و ($CI:0/71-2/92$) نشان داده‌اند (تصویر 3). تجزیه و تحلیل زیر گروه به دلیل تعداد کم مطالعات شامل امکان‌پذیر نبود.

همانطور که در تصاویر 1 و 2 نشان داده شده است، سه مطالعه وارد شده دارای سوگیری خطر بالایی بودند. با این حال، این سه مطالعه داده‌های کافی در مورد فرآیند تصادفی‌سازی برای ارزیابی سوگیری انتخاب بالقوه ارائه نکردند.

در مطالعات گزارش شده توسط کمبل و همکارانش (2000) و المبارک و همکارانش (2007)، پنهان کردن تخصیص تضمین نشده بود و هیچ یک از مطالعات اطلاعات کافی را ارائه نکرد تا بتوانیم مشخص کنیم که آیا کوری بیماران یا افرادی که در تحقیق شرکت داشتند وجود دارد یا خیر، که ممکن است باعث سوگیری تشخیص شده باشد. نتایج ارزیابی شده احتمالاً تحت تأثیر عدم کورسازی قرار می‌گیرند. فقط المبارک و همکارانش (2007) نشانه‌ای از کور کردن متخصصانی که نتایج را ارزیابی می‌کردند، ارائه کرد، اگرچه آنها به وضوح نحوه انجام این روش را توصیف نکردند. علاوه بر این، هیچ یک از مطالعات مشخص نکرد که آیا از دست دادن پیگیری وجود دارد یا خیر، اگرچه همه مطالعات

با این حال، قابل توجه است که به غیر از خونریزی، هیچ پیامد مهم دیگری مانند اکیموز و ترومبوآمبولی در کارآزمایی‌های موجود در این مرور گزارش نشده است و بنابراین نمی‌توان آنها را ارزیابی کرد. علاوه بر این، به دلیل تعداد کمی از مطالعات، قادر به انجام تجزیه و تحلیل‌های زیر گروهی نبودیم. با توجه به اینکه فراوانی رویدادهای ترومبوآمبولیک یک پیامد مهم برای ارزیابی قطعی ایمن درمان آنتی ترومبوتیک است، فقدان گزارشی در مورد این پیامد در کارآزمایی‌های بالینی ممکن است به دلیل گزارش انتخابی پیامدها، سوگیری را نشان دهد.

طبق دستورالعمل‌های کالج آمریکایی قفسه سینه هالبروک و همکارانش (2012)، یک INR ایمن برای مداخلات دندانی از 2 تا 3 متغیر است.²³ این محدوده INR همیشه به عنوان یک معیار واجد شرایط بودن در مطالعات قبلی در نظر گرفته نشده است، زیرا مقایسه دشوار است و دامنه بزرگتر INR به یک عامل بی‌نتیجه تبدیل می‌شود، به ویژه برای بیمارانی که از آنتاگونیست‌های ویتامین K استفاده می‌کنند.²⁴ در مطالعه حاضر ما از مقادیر INR بیمار از 2 تا 3 به عنوان معیار ورود به کارآزمایی‌های بالینی استفاده کردیم، که لزوماً تعداد مطالعاتی را که می‌توانستیم برای مرور انتخاب کنیم محدود می‌کرد. علاوه بر فاصله INR اتخاذ شده توسط مطالعات، تفاوت‌های دیگری در بررسی‌های سیستماتیک که قبلاً در مورد این موضوع منتشر شده بود مشاهده شد که بر اساس ارتباط مطالعه حاضر را برجسته می‌کند.²⁵

در یک مرور سیستماتیک که توسط دان و تورپی (2019) انجام شد، نویسندگان بروز کم حوادث ترومبوآمبولیک را در بیمارانی که درمان ضد انعقاد را قطع کرده بودند (1/6% از بیمارانی) شناسایی کردند. با این حال، این یافته مبتنی بر در نظر گرفتن هر دو روش پزشکی و دهان بود. علاوه بر این، نویسندگان این مرور، خطر سوگیری یا کیفیت شواهد یافته‌ها را ارزیابی نکردند.²⁶

برخی از بررسی‌های سیستماتیک نشان داده‌اند که هیچ تفاوتی در خطر خونریزی در بین بیمارانی که درمان ضد انعقادی را قبل از انجام اقدامات جراحی ادامه می‌دهند و بیمارانی که درمان ضد انعقادی را ادامه می‌دهند، وجود ندارد، که یافته‌های مطالعه حاضر را تأیید می‌کند.^{27,28} با این حال یافته‌های کامرر و همکارانش (2015) و شی و همکارانش (2017) افزایش خطر خونریزی را در بیمارانی که درمان ضد انعقاد را در طول دوره‌ای که تحت اقدامات دندانپزشکی

کیفیت شواهد بر اساس GRADE در مورد "خطر خونریزی" (نتیجه اصلی) در هر دو دوره حین و پس از عمل بسیار پایین در نظر گرفته شد که نشان دهنده اطمینان بسیار کمی در اثر تخمینی است. علاوه بر این، ما همچنین متذکر شدیم که مطالعات با خطر بالای سوگیری همراه بود و بنابراین تخمین نسبی نتایج ممکن است قابل اعتماد نباشد. با این حال، ما یک همپوشانی در فواصل اطمینان مطالعات مشاهده کردیم، و بنابراین، ناسازگاری بی‌اهمیت تلقی شد. علاوه بر این، ناهمگنی پایینی بین نتایج مشاهده شد. مطالعات وارد شده جزئیات مداخلات و نتایج مورد علاقه را ارائه کردند و بنابراین شواهد مستقیم در نظر گرفته شدند. عدم دقت قابل توجهی با توجه به تعداد کل رویدادها و تعداد کم نمونه‌ها، علاوه بر فواصل اطمینان وسیع بدون تأثیر واقعی، مشاهده شد. اگرچه هر یک از مطالعات وارد شده چند رویداد خونریزی را گزارش کردند، فقدان جزئیات در مورد سایر پیامدهای معنی‌دار، از جمله بروز ترومبوآمبولی یا عوارض موضعی، دامنه تصمیم‌گیری بالینی را محدود می‌کند، مانند قطع یا حفظ درمان آنتی ترومبوتیک قبل از روش‌های جراحی دندان فقدان چنین جزئیاتی ممکن است نشان‌دهنده سوگیری انتشار باشد.

بحث

خونریزی بیش از حد حین و بعد از عمل یک پیامد منفی در دندانپزشکی است که چندین مداخله جراحی را محدود می‌کند و در این راستا، ارزیابی خطر خونریزی در مصرف‌کنندگان داروهای ضد انعقاد خوراکی ممکن است در به حداقل رساندن عوارض بیمارانی که دندانپزشکی کمک کند. در این مطالعه، خطر خونریزی در بیمارانی که از داروهای ضد انعقاد خوراکی استفاده می‌کردند و تحت عمل جراحی دندان قرار گرفتند، بررسی شد. برای اهداف تحلیل توصیفی، ما یک ارزیابی دقیق از سه مطالعه مرتبط انجام دادیم که دو مورد از آنها در فراتحلیل گنجانده شدند.

ارزیابی‌های انجام شده در بررسی حاضر محدود به وارفارین است که هیچ RCT اخیری برای آن منتشر نشده است. اگرچه متاآنالیز ما نشان‌دهنده افزایش خطر خونریزی زمانی است که بیمارانی استفاده از این ضد انعقاد را ادامه می‌دهند، یافته‌های مطالعات ارزیابی‌شده شواهدی با کیفیت بسیار ضعیف ارائه می‌دهند که نشان‌دهنده محدودیتی از نظر ارائه هرگونه توصیه قطعی است.

پیشنهاد کردند که بیمارانی که درمان ضد انعقاد خوراکی را ادامه می‌دهند، نسبت به بیمارانی که درمان ضد انعقاد خوراکی را قطع کرده‌اند، در معرض خطر خونریزی پس از کشیدن دندان نیستند. بر اساس یافته‌های ما، ما برنامه‌ریزی جراحی دندان را بر اساس تشخیص وضعیت سلامت عمومی بیمار توصیه می‌کنیم. این تشخیص مستلزم انجام یک تاریخچه جامع، از جمله بیماری‌های درگیر و استفاده از داروهای مربوط به هموستاز خون است. این ارزیابی علاوه بر این باید شامل درخواست معاینه کامل خون باشد و مشخص کند که آیا بیمار جبران نشده است یا بیماری‌های همراهی را نشان می‌دهد که به خطر بیشتر مرتبط با روش‌های جراحی کمک می‌کند. علاوه بر این، مهم است که آنها برای نظر دقیق‌تر و طبقه‌بندی خطر به پزشک مسئول ارجاع داده شوند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این تجزیه و تحلیل نشان می‌دهد که هیچ شواهدی مبنی بر خطر بیشتر خونریزی در بیمارانی که از داروهای ضد انعقاد خوراکی استفاده می‌کنند و تحت عمل جراحی دندان قرار می‌گیرند، وجود ندارد. با این حال، یافته‌ها باید با احتیاط تفسیر شوند و مطالعات جدید در مورد این موضوع باید آغاز شود.

قرار می‌دهند، ادامه می‌دهند، نشان داده‌اند. با این وجود، آنها به این نتیجه رسیدند که چنین عوارضی را می‌توان به راحتی با استفاده از اقدامات هموستاتیک موضعی درمان کرد. با این حال، هیچ یک از این مطالعات فقط RCT ها را شامل نشد و هیچ کدام مقادیر INR را در نظر نگرفتند.

کامرر و همکارانش (2015) تاکید کردند که خطر ترومبوآمبولی بالقوه کشنده به دلیل قطع درمان ضد انعقادی بر خطر دوره‌های خونریزی بعد از عمل بیشتر است. نویسندگان پیشنهاد می‌کنند که اگر INR در محدوده درمانی باشد و از اقدامات هموستاتیک موضعی استفاده شود، می‌توان روش‌های جزئی مانند اگزودنتیا و ایمپلنت‌های دندانی را با خیال راحت انجام داد.⁷

Alcântara و همکارانش (2017) سطح شواهد و درجه توصیه (صرف نظر از طراحی مطالعه و شامل دستورالعمل‌های عمل بالینی) مطالعاتی را که خطر قطع درمان با عوامل ضد پلاکتی و ضد انعقاد را قبل از روش‌های جراحی دهان بررسی می‌کردند، ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که درمان آنتی ترومبوتیک نباید برای اقدامات ساده دندانی قطع شود.²⁹

اگرچه بررسی انجام شده توسط محققین ذکر شده در بالا اساساً یک تجزیه و تحلیل کیفی بود و علاوه بر RCTها، طرح‌های مطالعه دیگری را نیز در نظر گرفت. نویسندگان

Abstract:

Investigating the Risk of Bleeding following Minor Oral and Dental Surgery in Patients Taking Oral Anticoagulants: A Meta-Analysis Study

Nesabi M. ^{}, Fattahi Sh. MD ^{**}*

(Received: 25 July 2023 Accepted: 25 Nov 2023)

Introduction & Objective: The purpose of this study is to answer the following PICO question: "What is the risk of bleeding in patients who take oral anticoagulants and undergo oral surgery with or without discontinuation of antithrombotic therapy?" Accordingly, by conducting this systematic review, we aim to determine the risk of bleeding during and after dental surgery in patients receiving anticoagulation therapy, as well as provide guidance that will assist dental professionals in making informed clinical decisions.

Materials & Methods: In this meta-analysis study, we performed searches for eligible clinical trial studies in the Cochrane Library (Cochrane Central Unit for Controlled Trials) and Medline (Ovid and EMBASE) from the databases listed with the keywords oral surgery, extradontia and implants. We performed dental implants, the risk of bleeding events and their synonyms, and oral anticoagulants (vitamin K antagonists). Analyzes were performed for each anticoagulant and expected outcome. For studies that reported dichotomous outcomes, relative risk (RR) with 95% confidence interval was calculated. Random effects associated with meta-analysis were determined using STATA software (version 10/1).

Results: One to three times higher risk of bleeding in patients taking warfarin compared to patients who stopped using anticoagulants during the operation (RR=1.67 and CI: 0.97-2-2.89) and after surgery (RR=1.44 and CI: 0.71-0.2-92) have shown.

Conclusions: There is a risk of bleeding during and after surgery in patients who do not discontinue their anticoagulant medication compared to patients who discontinue their medication during minor oral and dental surgery; however, the findings should be interpreted with caution and new studies on this topic should be initiated.

Key Words: Bleeding, Risk, Oral and Dental Surgery, Meta-Analysis

* *Dental Student, Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

** *Assistant Professor of Oral & Maxillofacial Pathology, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

References:

1. Andrade, N.K.d., et al., Bleeding risk in patients using oral anticoagulants undergoing surgical procedures in dentistry: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 2019. 10: p. 866.
2. Moldovan, M.A., et al., Bleeding and thromboembolic risk in patients under anticoagulant therapy receiving oral surgery: a systematic review. *Medicine and Pharmacy Reports*, 2023.
3. Moreno-Drada, J.A., et al., Effectiveness of local hemostatic to prevent bleeding in dental patients on anticoagulation: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2021. 49(7): p. 570-583.
4. Chahine, J., M.N. Khoudary, and S. Nasr, Anticoagulation use prior to common dental procedures: a systematic review. *Cardiology research and practice*, 2019. 2019.
5. Bizzoca, M.E., G. Campisi, and L. Lo Muzio, Covid-19 pandemic: What changes for dentists and oral medicine experts? A narrative review and novel approaches to infection containment. *International journal of environmental research and public health*, 2020. 17(11): p. 3793.
6. Sanaie, S., et al., The relationship of serum vitamin D level with the outcome in surgical intensive care unit patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 2019. 18(2): p. 1052.
7. Aghamohamadi, D. and M.K. Gol, Checklist for determining severity of pain and type and dosage of analgesics administered to patients undergoing breast surgeries. *Int J Womens Health Reprod Sci*, 2020. 8(2): p. 227-31.
8. Gol, M.K., A. Dorosti, and M. Montazer, Design and psychometrics cultural competence questionnaire for health promotion of Iranian nurses. *Journal of education and health promotion*, 2019. 8.
9. Nagraj, S.K., et al., Interventions to reduce contaminated aerosols produced during dental procedures for preventing infectious diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(10).
10. Hashemzadeh, K., M. Dehdilani, and M.K. Gol, Effects of foot reflexology on post-sternotomy hemodynamic status and pain in patients undergoing coronary artery bypass graft: a randomized clinical trial. *surgery*, 2019. 5(6).
11. Khanbabayi Gol, M., M. Eidy, and M. Zamani Esfahlani, Frequency ratio of carpal tunnel syndrome in women with breast cancer treated with lymphedema in Tabriz medical education centers; 2018-2019. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 2020. 22(12): p. 62-68.
12. Izzetti, R., et al., COVID-19 transmission in dental practice: brief review of preventive measures in Italy. *Journal of dental research*, 2020. 99(9): p. 1030-1038.
13. Nourbakhsh, N., et al., Induced in vitro differentiation of neural-like cells from human exfoliated deciduous teeth-derived stem cells. *International Journal of Developmental Biology*, 2011. 55(2): p. 189-195.
14. Madrid, C. and M. Sanz, What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical oral implants research*, 2009. 20: p. 96-106.
15. Oetzel, G.R., Oral calcium supplementation in peripartum dairy cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 2013. 29(2): p. 447-455.
16. Arshad, H., K. Durmus, and E. Ozer, Transoral robotic resection of selected parapharyngeal space tumors. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2013. 270: p. 1737-1740.
17. Cho, Y.-W. and E. Kim, Is stopping of anticoagulant therapy really required in a minor dental surgery?-How about in an endodontic microsurgery? *Restorative dentistry & endodontics*, 2013. 38(3): p. 113-118.
18. Renton, T., et al., Oral surgery: part 1. Introduction and the management of the medically compromised patient. *British Dental Journal*, 2013. 215(5): p. 213-223.
19. Fattahi, S., et al., Nutritional status and dietary quality index of head and neck cancer patients undergoing chemo radiotherapy. *Journal of Research in Clinical Medicine*, 2020. 8(1): p. 14-14.
20. Campbell, J.H., F. Alvarado, and R.A. Murray, Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000. 58(2): p. 131-135.
21. Evans, I., et al., Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2002. 40(3): p. 248-252.
22. Al-Mubarak, S., et al., Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *British dental journal*, 2007. 203(7): p. E15-E15.
23. Sotoode, S.M., et al., Diode laser in minor oral surgery: a case series of laser removal of different benign exophytic lesions. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2015. 6(3): p. 133.
24. Fallahi, H.R., et al., Being a front-line dentist during the Covid-19 pandemic: a literature review. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 2020. 42(1): p. 1-9.

25. Sanz, M., et al., Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology*, 2020. 47(3): p. 268-288.
26. Bennardo, F., et al., Usefulness of magnetic mallet in oral surgery and implantology: a systematic review. *Journal of Personalized Medicine*, 2022. 12(1): p. 108.
27. Hamedani, S., et al., The dilemma of COVID-19 in dental practice concerning the role of saliva in transmission: a brief review of current evidence. *European oral research*, 2020. 54(2): p. 92-100.
28. Fattahi, E., et al., Comparison of Helicobacter Pylori Eradication using Quadruple Regimens in Dyspeptic Patients. *Journal of Zanjan University of Medical Sciences and Health Services*, 2013. 21(86): p. 1-11.
29. Alcântara, C., et al., Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2014. 43(1): p. 93-98.