

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกหลังการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน Risk of Bleeding After Oral Surgery in Patients Taking Direct-Acting Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis

ธิดา รัตนวิไลศักดิ์, ท.บ., ส.ม., อ.ท.(ทันตสาธารณสุข)*

Thida Ratanawilaisak, D.D.S., M.P.H., Dip., Thai Board (Dental Public Health)*

*กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์ ประเทศไทย 31000

* Department of Dental Buri Ram Hospital, Buri Ram Province, Thailand, 31000

Corresponding author, E-mail address: Thida0195@gmail.com

Received: 26 Dec 2024 Revised: 03 Mar 2025 Accepted: 02 Apr 2025

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : ในปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง (Direct Oral Anticoagulants; DOACs) เพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มขึ้น ภาวะเลือดออกเป็นความเสี่ยงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ยังขาดหลักฐานมาสนับสนุนเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวกับความเสี่ยงภาวะเลือดออกหลังการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมผลการศึกษาและวิเคราะห์อภิมานในเรื่องความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกหลังการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง
- วิธีการศึกษา** : สืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการทดลองทางคลินิก ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล PubMed และ Google scholar คัดกรองเฉพาะบทความภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2015 ถึง ปี ค.ศ. 2024 โดยเป็นงานวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ได้หยุดยา DOAC และรายงานผลลัพธ์ภาวะเลือดออก รวบรวมข้อมูลเพื่อหาค่าอัตราส่วนความเสี่ยง (risk ratio) ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95%
- ผลการศึกษา** : บทความที่ได้รับการยอมรับมี 8 บทความ ถูกนำมาวิเคราะห์อภิมาน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน มีความเสี่ยงภาวะเลือดออกหลังการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลรวมของขนาดอิทธิพล (effect size) ซึ่งในที่นี้คือ Risk ratio มีค่าเท่ากับ 5.90 (95% CI=3.30 - 10.55, $p<0.001$) ข้อมูลมีความเป็นเนื้อเดียวกันสูง ($I^2=10.5\%$) ซึ่งเมื่อพิจารณา funnel plot พบว่าไม่สมมาตร ทดสอบด้วย Begg's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.083 ทดสอบ Egger's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.046 แปลผลได้ว่าไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ แต่มีหลักฐานของอิทธิพลของการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างน้อย (small study effect) ต่อผลรวมของการศึกษาและวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า ภาวะเลือดออกหลังการรักษากลุ่มใช้ยา DOACs มีค่า Risk ratio เท่ากับ 5.09 (95% CI=2.69- 9.65, $p<0.001$) ส่วนกลุ่มวาร์ฟาริน

มีค่า Risk ratio เท่ากับ 7.46 (95% CI=3.16-17.58, $p = p < 0.001$) อัตราส่วนความเสี่ยงของเลือดออกหลังการผ่าตัดในผู้ป่วย DOACs ต่ำกว่าผู้ป่วยวาร์ฟารินอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.48$)

สรุป

: ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานมีความเสี่ยงภาวะเลือดออกหลังการรักษาศัลยกรรมช่องปากสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเกิดภาวะเลือดออกของกลุ่มที่รับประทานยา DOACs กับกลุ่มวาร์ฟารินแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ

: ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง ศัลยกรรมช่องปาก การวิเคราะห์ห่อถัก

ABSTRACT

Background

: Currently, there is an increasing number of patients with underlying diseases who receive Direct Oral Anticoagulants (DOACs) to prevent thromboembolism. Bleeding is a common risk in this patient group. However, there is a lack of clear empirical evidence regarding the risk of bleeding following oral surgery. This study aims to compile research results and conduct a meta-analysis on the risk of bleeding after oral surgery in patients using Direct Oral Anticoagulants.

Methods

: A systematic search was conducted for clinical trial research from PubMed and Google Scholar databases. The search was filtered for English or Thai articles published from 2015 to 2024. The included studies conducted on patients undergoing oral surgery under uninterrupted DOACs therapy and reporting bleeding outcomes. Data were pooled to calculate risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI).

Results

: Eight studies were included and analyzed. Meta-analysis indicated a statistically significant higher bleeding risk in patients receiving oral anticoagulants than in control group (RR=5.90 (95% CI=3.30 - 10.55, $p < 0.001$). The result is high homogeneity of data ($I^2 = 10.5\%$). Asymmetrical funnel plot was found (Begg's test p -value = 0.083, Egger's test p -value = 0.046). This can be interpreted as no publication bias, but there is evidence of a small study effect on the overall results of the study. Subgroup analysis revealed that the risk ratio for post-treatment bleeding in the DOACs group was 5.09 (95% CI=2.69- 9.65, $p < 0.001$), while for the warfarin group it was 7.46 (95% CI=3.16-17.58, $p = p < 0.001$). The Risk ratio of post operative bleeding in DOAC patients was not significantly lower than in warfarin patients. ($p = 0.48$).

Conclusion

: Meta-analysis indicated a statistically significant higher bleeding risk in patients receiving oral anticoagulants than in the group that did not receive anticoagulants. However, there was no statistically significant difference in the risk of bleeding in the DOACs and the warfarin patients.

Keywords

: Direct-Acting, Oral Anticoagulants, Oral surgery, Meta-Analysis.

หลักการและเหตุผล

ในปัจจุบันผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาพบทันตแพทย์เพิ่มขึ้น สภาวะช่องปากถือเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยปัญหาที่พบมากที่สุดคือ ปวดเรื้อรังในช่องปาก การบดเคี้ยวลำบาก และปัญหาเหงือกอักเสบ⁽¹⁾ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันตัวแรกคือ กลุ่มต้านวิตามินเค (Vitamin K antagonist oral anticoagulants) ได้แก่ วาร์ฟาริน (warfarin) และอีกกลุ่มคือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง (Direct Oral Anticoagulants; DOACs) ซึ่งไม่ได้ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOACs) ได้แก่ ดาบิกาแตรน (dabigatran) เอพิซาแบน (apixaban) ไรวาโรซาแบน (rivaroxaban) และอีโดกซาแบน (edoxaban) เป็นยาชนิดใหม่ ถูกพัฒนามาเพื่อลดข้อจำกัดของวาร์ฟาริน⁽²⁾ กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม DOACs นั้น ยาดาบิกาแตรนออกฤทธิ์ในการยับยั้งทรอมบินโดยตรง (direct thrombin inhibitor) ซึ่งทรอมบิน ทำหน้าที่เปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด ฤทธิ์ยาส่งผลให้การแปรสภาพไฟบริโนเจนเป็นไฟบรินและการสร้างลิ่มเลือดลดลง ส่วนยาเอพิซาแบน ไรวาโรซาแบน และอีโดกซาแบนเป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Factor Xa (direct factor Xa inhibitor) ในกระบวนการแปรสภาพโปรทรอมบินเป็นทรอมบิน ส่งผลให้การสร้างลิ่มเลือดลดลง ยาในกลุ่ม DOACs มีการดูดซึมที่ดีจากทางเดินอาหาร มีชีวปริมาณ (Bioavailability) สูง และอายุครึ่งชีวิต (Half-life) สั้น ประมาณ 5-17 ชั่วโมง ซึ่งถือว่าสั้นกว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มวาร์ฟารินซึ่งมีอายุครึ่งชีวิตนานถึง 20-60 ชั่วโมง อายุครึ่งชีวิตที่สั้นของ DOACs ทำให้สามารถควบคุมระดับยาในเลือดได้ง่ายขึ้นเมื่อจำเป็นต้องหยุดยาก่อนผ่าตัดหรือเริ่มยาใหม่หลังผ่าตัด และยาไม่มีปฏิกิริยากับอาหารหรือยาอื่นมากนัก จึงลดความเสี่ยงจากอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)⁽³⁾

ในปัจจุบันนั้นแนวทางปฏิบัติในการรักษาทางทันตกรรมสำหรับผู้ป่วย DOACs นั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน เนื่องจากเป็นยารุ่นใหม่และยังขาดข้อมูลระยะยาว คำแนะนำจากองค์กรวิชาชีพส่วนใหญ่ การผ่าตัดทางทันตกรรมจะไม่แนะนำให้หยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดประเภท DOACs โดยแนะนำให้ดำเนินการรักษาในช่วงที่ระดับยาต่ำสุด หรือเพียงแค่งดรับประทานยา DOACs ในมือเช้า ร่วมกับมาตรการหยุดเลือดเฉพาะที่ อย่างไรก็ตาม คำแนะนำเหล่านี้นี้มักจะอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีคุณภาพต่ำ และพึ่งพาข้อมูลทางเภสัชวิทยาที่มีอยู่เป็นหลัก⁽⁴⁾ โดยแนวทางปฏิบัติทางคลินิกจากวิทยาลัยแพทย์ทรวงอกของสหรัฐอเมริกา (American College of Chest Physicians หรือ ACCP) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และทำหัตถการทางทันตกรรมที่เล็กน้อย เช่น การถอนฟันน้อยกว่า 3 ซี่ การทำรากเทียม ขูดหินปูน ไม่จำเป็นต้องหยุดยาในกลุ่ม DOACs สามารถทำหัตถการได้ในขณะที่ยังคงรับประทานยาตามปกติแต่ต้องใช้มาตรการป้องกันภาวะเลือดออกที่เหมาะสม เช่น การเย็บแผล กัดก๊อช การใช้สารห้ามเลือดเฉพาะที่เป็นต้น อย่างไรก็ตาม อาจเลือกหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดก่อนการผ่าตัด 1 ถึง 2 วันหากมีความกังวลเกี่ยวกับการตกเลือด เช่น การถอนฟัน อาจมีความซับซ้อนมากขึ้นในผู้ป่วยที่สุขภาพช่องปากไม่ดีหรือเป็นโรคปริทันต์อักเสบที่รุนแรงร่วมด้วย และหากเป็นหัตถการที่เสี่ยงสูงเช่น การถอนฟันมากกว่า 3 ซี่ การผ่าตัดกระดูกขากรรไกร ให้พิจารณาหยุดยา DOACs ตามคำแนะนำสำหรับหัตถการที่เสี่ยงสูงก่อนทำการรักษา⁽³⁾ ส่วนแนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวของ American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) และ Heart Failure Society of America (HFSA) ประจำปี ค.ศ. 2022 แนะนำให้งดยาชั่วคราวก่อนและหลังสัลยกรรมช่องปากเพื่อลดความเสี่ยงจากภาวะเลือดออกมากผิดปกติ โดยอาจงดยาประมาณ 24-48 ชั่วโมงก่อนหัตถการและรอจนแน่ใจว่าไม่มีภาวะเลือดออกก่อนกลับมากินยาตามปกติ⁽⁵⁾

ที่ผ่านมามีการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์หือภิมานเกี่ยวกับความเสี่ยงของการมีเลือดออกหลังผ่าตัดทางศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับยา DOACs โดย Bensli และคณะ⁽⁶⁾ ปี ค.ศ. 2018 พบว่าอัตราส่วนของความเสี่ยง (risk ratio) การมีเลือดออกหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับ DOACs นั้นสูงกว่าผู้ป่วยปกติอย่างมีนัยสำคัญ (3.04; ช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 1.31-7.04) และพบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติของความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกหลังผ่าตัดระหว่าง DOACs กับวาร์ฟาริน แตกต่างจากการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์หือภิมานโดย Hua W และคณะ⁽⁷⁾ ปี ค.ศ. 2021 ที่พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ DOACs ต่ำกว่าวาร์ฟาริน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งคุณภาพของหลักฐานทั้งสองการศึกษายังต่ำมาก จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมที่มีขนาดตัวอย่างใหญ่ขึ้น เพื่อสนับสนุนข้อสรุปนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์หือภิมานเกี่ยวกับความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรงในการรักษาศัลยกรรมช่องปาก เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานออกฤทธิ์โดยตรง

วิธีการศึกษา

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ดำเนินการตามขั้นตอนดังนี้

1. การรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมบทความจากฐานข้อมูล Pubmed และ /หรือใน google scholar ด้วยวิธีการสืบค้นอย่างเป็นระบบ ใช้กลยุทธ์การสืบค้นข้อมูล (Search strategies) ดังนี้คือ ค้นหาข้อมูล Pubmed ได้แก่: (direct) AND (oral) AND (anticoagulants) AND (oral surgery OR oral surgical procedures) AND

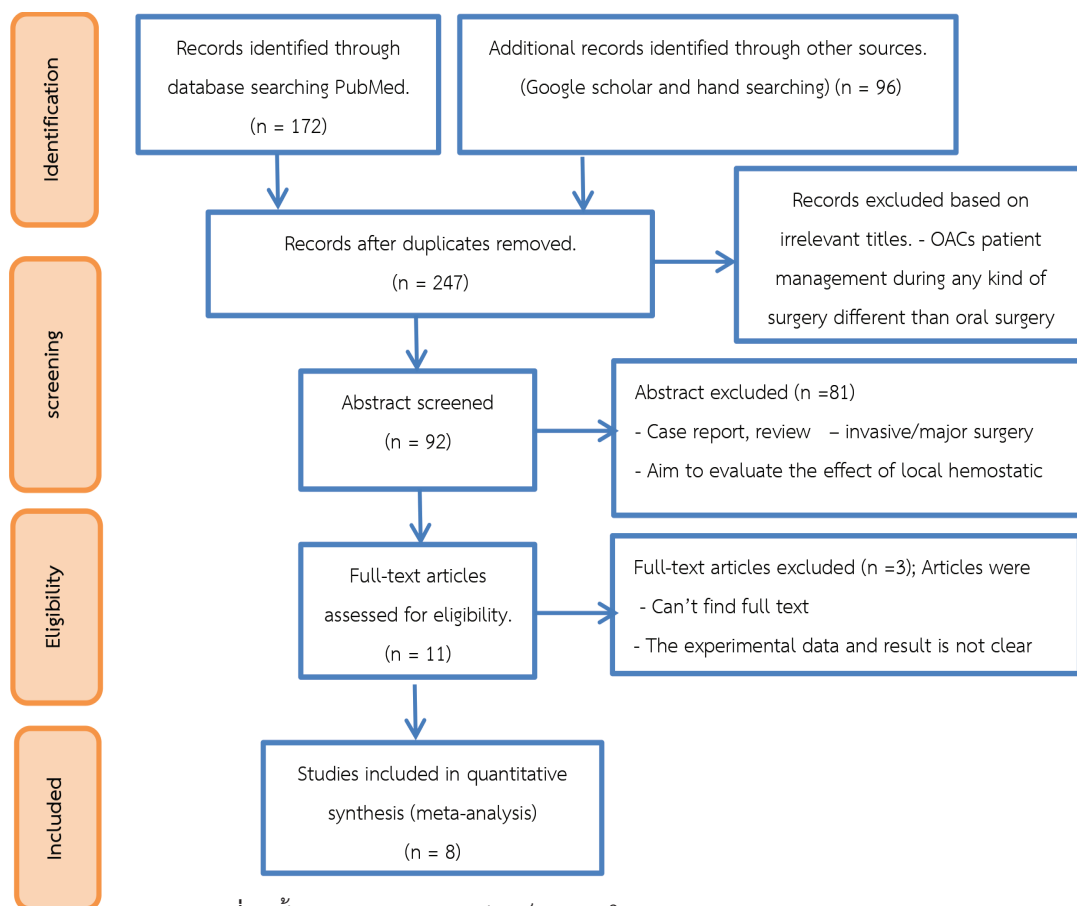
(postoperative hemorrhage OR postoperative bleeding) AND (risk) Filters: in the last 10 years และนำผลมารวมกับการสืบค้นจาก Google scholar โดยใช้คำหลัก ได้แก่ “direct oral anticoagulants” “oral surgery” “postoperative bleeding risk” ซึ่งนำมาเฉพาะบทความภาษาอังกฤษหรือไทยตั้งแต่ปี ค.ศ. 2015 จนถึงปี ค.ศ. 2024 และผลของการสืบค้นใช้เกณฑ์ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า ประกอบด้วย 1) รายงานวิจัยเป็นภาษาอังกฤษและภาษาไทยเท่านั้น 2) ประเภทการศึกษาทุกประเภทที่อธิบายถึงความเสี่ยงของภาวะเลือดออกหลังผ่าตัดของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม DOACs หลังการรักษาศัลยกรรมช่องปาก 3) การศึกษาที่ถูกรวมในการวิเคราะห์หือภิมานจะต้องเป็นการศึกษาทางคลินิกหรือการศึกษาเชิงปริมาณที่มีกลุ่มที่ไม่หยุดยา DOACs (และ/หรือกลุ่มที่ไม่หยุดวาร์ฟาริน) และกลุ่มควบคุม คือ ผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

เกณฑ์การคัดออก ประกอบด้วย 1) การผ่าตัดประเภทอื่นนอกเหนือจากศัลยกรรมช่องปาก 2) การศึกษาที่เป็นผ่าตัดใหญ่ (Major surgery) 3) จดหมายถึงบรรณาธิการ บทความปริทัศน์ และหนังสือ 4) การศึกษาประสิทธิผลของสารห้ามเลือด/เทคนิคการห้ามเลือดแบบต่างๆ 5) การศึกษาที่หยุดยากลุ่ม DOACs (interrupted the medication) ก่อนทำหัตถการ 6) วิจัยที่ไม่สามารถหาเอกสารฉบับเต็มได้

2. การทบทวนบทความ

ผู้ทบทวน (reviewer) 2 คน อ่านบทความอย่างเป็นอิสระต่อกัน ตั้งแต่ขั้นตอนคัดเลือกรื่องและเฉพาะบทความที่ผ่านเกณฑ์ทั้ง inclusion และ exclusion criteria ที่กำหนด สำเนาฉบับเต็มของบทความจะถูกนำมาประเมินตามขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรม (critical appraisal) ซึ่งประกอบด้วย การทบทวนบทความ การดึงข้อมูลจากบทความ และการประเมินคุณภาพของบทความต่อไป โดยการคัดเลือกเป็นอิสระต่อกัน หากความคิดเห็นที่ขัดแย้งระหว่างผู้ทบทวน 2 คน จะถูกแก้ไขได้โดยการอภิปรายและตกลงกันเป็นเอกฉันท์ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ขั้นตอนการทบทวนอย่างเป็นระบบใน PRISMA flow template

3. การดึงข้อมูลจากบทความ

ดึงข้อมูลจากบทความออกมาเป็น จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกหลังการรักษาจากกลุ่มรับยา DOACs กลุ่มวาร์ฟาริน และกลุ่มควบคุม คือผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานจำนวนผู้ป่วยจะถูกนำไปคำนวณเป็นค่า Risk ratio เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ต่อการเพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกหลังการศัลยกรรมช่องปาก

4. การประเมินคุณภาพของบทความ

การประเมินคุณภาพของบทความที่ได้รับการยอมรับโดยผู้ทบทวนทั้งสองคนอย่างเป็นอิสระต่อกัน จากนั้นผู้วิจัยประเมินคุณภาพของงานวิจัยตามแนวทางของ Cochrane risk of bias ตาม PRISMA guideline การยอมรับคุณภาพบทความใช้ฉันทามติผู้ทบทวนทั้งสองคน เครื่องมือประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย ได้แก่

Cochrane Risk-of-Bias tool for non-randomized studies of interventions (ROBINS-I)⁽⁸⁾ และแสดงผลการประเมินอคติงานวิจัยเป็นตาราง ให้เกณฑ์การประเมินในแต่ละด้านเป็น ความเสี่ยงต่ำ (Low risk of bias) ความเสี่ยงปานกลาง (Moderate risk of bias) ความเสี่ยงสูง (Serious risk of bias) ความเสี่ยงสูงมาก (Critical risk of bias) และไม่ข้อมูล (No information)

5. สถิติที่ใช้

การศึกษานี้อยู่ในรูปแบบไม่ต่อเนื่อง ข้อมูลที่ได้ผลจากการศึกษาทางคลินิกแบบ prospective studies หรือ แบบ retrospective studies โดยนำรายงานจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกหลังการรักษา กลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา DOACs นำมาวิเคราะห์ อภิमान ค่าพooled differential variation โดยคำนวณหาอัตราส่วนความเสี่ยง (risk ratio) ที่ระดับความเชื่อมั่นเท่ากับร้อยละ 95 (95% CI) นำเสนอผลการ

รวบรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ forest plot การศึกษานี้ใช้ค่า Cochrane statistic (Q-statistic) และค่า percentage of inconsistency index (I^2) เพื่อวัดความไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (heterogeneity) ถ้าผลของ I^2 น้อยกว่า 40 ใช้การวิเคราะห์ตามรูปแบบโมเดลแบบคงที่ (fixed effect model) และตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วยการทดสอบสถิติ Begg's test และ Egger's test นำเสนอผลด้วยรูปกราฟ Funnel plot โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป

ผลการศึกษา

การสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจาก PubMed ได้ 172 บทความ สืบค้นจาก Google Scholar ร่วมกับการค้นหาด้วยมือได้ 96 บทความ ทำการเลือกบทความที่ซ้ำกันออก เหลือเป็นจำนวนทั้งสิ้น 247 บทความ

ผ่านการคัดกรองตามเกณฑ์ในการคัดเลือกรงานวิจัยเข้าและออก ได้รับการยอมรับจากผู้ทบทวนเป็นเอกฉันท์จำนวน 8 บทความ (ตารางที่ 1) โดยยอมรับบทความที่ทั้งที่เป็นการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (Prospective study) และการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study) ที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ ซึ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มารับบริการศัลยกรรมช่องปากในสถานบริการแห่งเดียวกัน งานวิจัยทั้ง 8 บทความที่ถูกคัดเข้ามานั้น มีกลุ่มตัวอย่างกลุ่ม DOACs มากที่สุดคือ 103 คน และน้อยที่สุด 16 คน การประเมินอคติงานวิจัยด้วยเครื่องมือประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย ROBIN-I tool สรุปการประเมินอคติงานวิจัยในภาพรวมอยู่ในระดับปานกลาง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลของการศึกษาที่เข้าเกณฑ์วิเคราะห์เมตา

ผู้แต่ง/ปีตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	หัตถการ	การห้ามเลือดเฉพาะที่และติดตามผล	ภาวะเลือดออกหลังรักษา
Bajkin (2024) ⁽⁹⁾	Prospective study	- กลุ่ม DOACs 103 ราย - กลุ่ม วาร์ฟาริน 103 ราย - กลุ่มควบคุม 103 ราย	ถอนฟัน ฟันคุดและอื่นๆ (ตัดเหงือก ตัดชิ้นเนื้อ ตัดปลายรากฟัน)	- ทำการรักษาโดยกินยาก่อนและหลังทำตามปกติ - ใส่ฟองน้ำเจลลาตินแล้วเย็บแผลด้วยไหมไม่ละลาย กัดก๊อช 20 นาที - ติดตามอาการจนถึงวันถัดไป (5-7 วัน)	- กลุ่ม DOACs 3 ราย - กลุ่มวาร์ฟาริน 5 ราย - กลุ่มควบคุม 1 ราย
Buchbender (2021) ⁽¹⁰⁾	Prospective study	- กลุ่ม DOACs 27 ราย - กลุ่ม วาร์ฟาริน 17 ราย - กลุ่มควบคุม 100 ราย	ถอนฟัน ตัดกระดูกรากฟันเทียม	- ทำการรักษาโดยกินยาก่อนและหลังทำตามปกติ - เย็บแผลด้วยไหมละลายและกีดก๊อชซูบกรัด tranexamic - ติดตามอาการหลังรักษา 10 วัน	- กลุ่ม DOACs 8 ราย - กลุ่มวาร์ฟาริน 1 ราย - กลุ่มควบคุม 2 ราย
Caliskan (2017) ⁽¹¹⁾	Prospective study	- กลุ่ม DOACs 38 ราย - กลุ่ม วาร์ฟาริน 22 ราย - กลุ่มควบคุม 24 ราย	ถอนฟัน	- ทำการรักษาโดยกินยาก่อนและหลังทำตามปกติ - กัดก๊อช 20 นาที แล้วใส่ oxidized cellulose dressing (Surgicel) และเย็บแผลด้วยไหมไม่ละลาย - ติดตามอาการหลังรักษา 2 และ 7 วัน	- กลุ่ม DOACs 1 ราย - กลุ่ม วาร์ฟาริน 3 ราย - กลุ่มควบคุม 0 ราย
Clemm (2016) ⁽¹²⁾	Prospective study	- กลุ่ม DOACs 16 ราย - กลุ่ม วาร์ฟาริน 30 ราย - กลุ่มควบคุม 447 ราย	รากฟันเทียม	- ทำการรักษาโดยกินยาก่อนและหลังทำตามปกติ - เย็บแผลด้วยไหมละลาย - ติดตามอาการหลังรักษา 1 และ 10 วัน	- กลุ่ม DOACs 0 ราย - กลุ่มวาร์ฟาริน 2 ราย - กลุ่มควบคุม 3 ราย
Gomez-Moreno (2016) ⁽¹³⁾	Prospective study	- กลุ่ม DOACs 19 ราย (ไรวาร์โซซาน) - กลุ่มควบคุม 39 ราย	รากฟันเทียม	- ทำการรักษาโดยกินยาก่อนและหลังทำตามปกติ - รักษาเสริมเย็บแผลด้วยไหมไม่ละลายและกีดผ้าก๊อชซูบกรัด tranexamic นาน 30-60 นาที	- กลุ่มไรวาร์โซซาน 1 ราย - กลุ่มควบคุม 2 ราย
Gomez-Moreno (2018) ⁽¹⁴⁾	Prospective study	- กลุ่ม DOACs 29 ราย (Dabigatran) - กลุ่มควบคุม 42 ราย	รากฟันเทียม	- รักษาหลังการกินยา 12 ชั่วโมง และกลับมาใช้ยาหลังรักษา 8 ชั่วโมง - เย็บแผลด้วยไหมไม่ละลายและกีดผ้าก๊อชซูบกรัด tranexamic นาน 30-60 นาที - ติดตามอาการหลังรักษา 3 และ 8 วัน	- กลุ่ม Dabigatran 2 ราย - กลุ่มควบคุม 2 ราย
Hanken (2016) ⁽¹⁵⁾	Retrospective study	- กลุ่ม DOACs 52 ราย (rivaroxaban) - กลุ่มควบคุม 285 ราย	ถอนฟัน	- ทำการรักษาโดยกินยาก่อนและหลังทำตามปกติ - ใส่ collagen fleece และเย็บแผลด้วยไหมไม่ละลาย - บันทึกตามอาการหลังผ่าตัดในวันที่ 1, 3, 7, 10 และ 14	- กลุ่ม rivaroxaban 6 ราย - กลุ่มควบคุม 2 ราย
Schmitt (2020) ⁽¹⁶⁾	Prospective study	- กลุ่ม DOACs 28 ราย - กลุ่ม วาร์ฟาริน 64 ราย - กลุ่มควบคุม 603 ราย	ถอนฟัน ฟันคุด	- ผู้ป่วยที่ได้รับยา DOACs ได้รับคำแนะนำให้รับประทานยาต่อเนื่องตามที่แพทย์สั่ง โดยนัดทำหัตถการอย่างน้อย 5 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา - ใส่สารห้ามเลือด (Oxycellulose/Collagen/Porcine gelatin) และ เย็บแผลด้วยไหมละลาย - ติดตามอาการหลังรักษา 1 และ 10 วัน	- กลุ่ม DOACs 1 ราย - กลุ่มวาร์ฟาริน 6 ราย - กลุ่มควบคุม 4 ราย

ตารางที่ 2 (ซ้าย) การประเมินอคติงานวิจัยด้วยเครื่องมือประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย (Cochrane Risk Bias tool: ROBINS-I) และ **รูปที่ 2** (ขวา) แสดงผลการประเมินอคติงานวิจัย

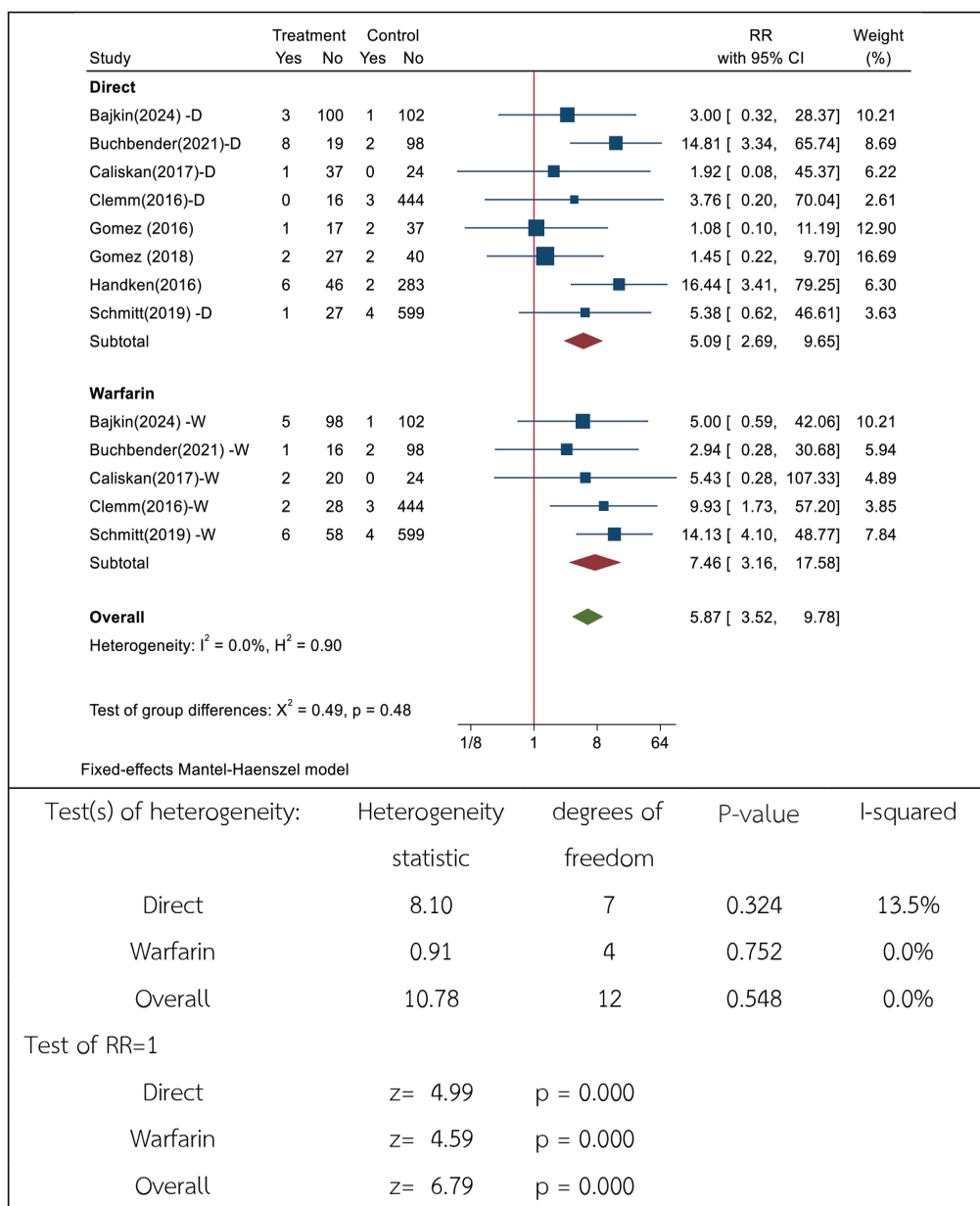


การทำวิเคราะห์หาค่า risk ratio แต่ละการศึกษา นำมาวิเคราะห์ตามรูปแบบโมเดลแบบคงที่ จากผลการวิเคราะห์ Heterogeneity ดูจากค่า I-squared เท่ากับ ร้อยละ 10.5 สามารถแปลผลได้ว่าการศึกษาทั้ง 8 การศึกษาที่นำมารวมนั้นมีความต่างแบบปรกติ ไม่ชัดเจน ค่าทดสอบ Q- test ได้เท่ากับ 0.35 หมายถึง ผลการศึกษาที่นำมารวมนั้นไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาพรวมกลุ่มรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน เมื่อดูผลรวมของขนาดอิทธิพล (effect size) ซึ่งในที่นี้คือ Risk ratio มีค่าเท่ากับ 5.90 (95% CI=3.30-10.55, $p < 0.001$) แปลผลได้ว่าผู้ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานรักษาศัลยกรรมช่องปาก จะมีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกหลังการรักษาส่งกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถสรุปได้ จากข้อมูลที่มีความเป็นเนื้อเดียวกันสูง ($I^2=10.5\%$) กราฟ Forest plot แสดงผลจากการศึกษา 8 ฉบับว่าไม่มีความต่างแบบระหว่างงานวิจัย และเมื่อตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot จากการคำนวณผลรวมของค่า risk ratio จากการศึกษาพบว่ากราฟที่ได้ไม่มีความสมมาตรกัน ซึ่งจะแสดงถึงภาวะที่อาจจะมีอคติจากการตีพิมพ์ ตรวจสอบอคติจาก

การตีพิมพ์ด้วยสถิติ การทดสอบด้วย Begg's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.08 ซึ่งมีค่ามากกว่า $p=0.05$ แปลความหมายเบื้องต้นได้ว่าไม่มีหลักฐานของอคติจากการตีพิมพ์ ส่วนผลจากการทดสอบด้วย Egger's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.046 มีค่าน้อยกว่า $p=0.05$ สามารถแปลความหมายเบื้องต้นได้ว่า มีหลักฐานของอคติจากงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์บางงานมีขนาดของกลุ่มตัวอย่างน้อย ซึ่งอาจส่งผลต่อความแม่นยำของผลการวิเคราะห์ (small study effect)

วิเคราะห์กลุ่มย่อยภาวะเลือดออกหลังการรักษากลุ่มรับ DOACs ค่า risk ratio เท่ากับ 5.09 (95% CI=2.69- 9.65, $p < 0.001$) และกลุ่มรับยาตัวรับ ค่า risk ratio เท่ากับ 7.46 (95% CI=3.16 - 17.58, $p = p < 0.001$) แปลผลได้ว่าผู้ป่วยที่กลุ่มรับ DOACs รักษา ศัลยกรรมช่องปาก มีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกหลังการรักษาสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่รับยาตัวรับ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.48$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลคำนวณจากค่า Risk ratio และ Forest plot กลุ่ม DOACs และวาร์ฟารินเทียบกับควบคุม



อภิปรายผล

จากการวิเคราะห์ห่อถักเพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับภาวะเลือดออกหลังการทำศัลยกรรมช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม DOACs จากการรวบรวมข้อมูลไม่พบงานวิจัยทางคลินิกที่มีการสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ (randomised controlled clinical trials) ที่ประเมินผลภาวะเลือดออกหลังการทำศัลยกรรมช่องปาก

ในผู้ป่วยใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตาม มี 7 การศึกษาที่เก็บข้อมูลไปข้างหน้า โดยมี 3 การศึกษาที่เก็บข้อมูลไปข้างหน้าแบบไม่มีการรับรู้ข้อมูล (prospective blinded studies) โดยผู้ทำการทดลองไม่รู้ว่าผู้ป่วยอยู่กลุ่มไหน^(11, 13, 14)

การประเมินภาวะเลือดออก การศึกษาส่วนใหญ่^(9-14, 16) ใช้เกณฑ์ประเมินโดยอ้างอิงจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ของ Bacci และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่แบ่งภาวะเลือดออกหลังการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็น 4 ระดับ ดังนี้ 1) ไม่มีเลือดออก 2) เลือดออกเล็กน้อย หมายถึง มีเลือดซึมออกจากแผลผ่าตัดเล็กน้อย สามารถควบคุมได้ด้วย การใช้ผ้าก๊อชกดเท่านั้น 3) เลือดออกปานกลาง หมายถึง มีก้อนเลือดขนาดใหญ่บริเวณที่ผ่าตัด ต้องใช้มาตรการห้ามเลือดเพิ่มเติม 4) เลือดออกรุนแรง หมายถึง ต้องการการจัดการทางการแพทย์อย่างเป็นระบบเพื่อหยุดเลือดออก อย่างไรก็ตาม ตัวแปรนี้ไม่ได้รับการอ้างอิงในศึกษาของ Hanken และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่นิยามภาวะเลือดออกหลังการผ่าตัดว่าเป็นเหตุการณ์ที่ต้องการการรักษาเพิ่มเติมซึ่งอาจเทียบได้กับเลือดออกปานกลางในการศึกษาอื่น จากการรวบรวมผลการศึกษาและทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ เพื่อตอบคำถามความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานยา DOACs กับภาวะเสี่ยงเลือดออกหลังการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดออกหลังการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดออก ประเด็นนี้มีการศึกษาโดย Bensi และคณะ⁽⁶⁾ ปีค.ศ. 2018 ซึ่งนำบทความ 5 ฉบับ^(12-15, 18) มาวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าอัตราส่วนของความเสี่ยง (risk ratio) การมีเลือดออกหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับ DOACs นั้นสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ (3.04; ช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 1.31-7.04) ซึ่งให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับ DOACs เสี่ยงต่อการมีเลือดออกหลังผ่าตัดด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดออกสูงกว่าคนปกติ ต้องมีการประเมินและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ห่อภิมาณได้คัดการศึกษาที่มีการหยุดยา DOACs ก่อนรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดออก อาจทำให้ผลลัพธ์แตกต่างจากความเป็นจริงในคลินิก จำเป็นต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนผลลัพธ์ ซึ่งจากการรวบรวมผลการศึกษาของผู้วิจัยพบว่าตั้งแต่ปี 2015 จนถึงปัจจุบัน มีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้เพิ่มขึ้น ผลการศึกษาค้นคว้าเมื่อดูผลรวมของขนาดอิทธิพล (effect size) ซึ่งในที่นี้คือ Risk ratio เท่ากับ 5.09 (95% CI=2.69-9.65, $p<0.001$) แปลผลได้ว่าผู้รับประทานยา DOACs รักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดออก มีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกหลังการรักษาสูงกว่าผู้ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของ

เลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีอัตราส่วนความเสี่ยงสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ จากข้อมูลที่มีความเป็นเนื้อเดียวกันสูง ($I^2=13.5\%$)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รับยา DOACs กับวาร์ฟาริน พบว่าความเสี่ยงของภาวะเลือดออกหลังการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ $p=0.48$) ซึ่งสอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Bensi และคณะ⁽⁶⁾ แต่มีความแตกต่างจาก Hua และคณะ⁽⁷⁾ ที่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ DOACs ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อจำกัดการศึกษานี้คือ 1) ภาวะเลือดออกหลังการรักษาไม่ได้ถูกนิยามอย่างชัดเจนในทุกการศึกษาที่รวมอยู่ ซึ่งอาจส่งผลเล็กน้อยต่อการวิเคราะห์ทางสถิติ 2) ไม่สามารถทำการแยกแยะประเภทของหัตถการทางศัลยกรรมช่องปากที่รวมอยู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณได้ เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการถอนฟัน มีการศึกษาแยกหัตถการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องมีน้อย ทำให้ไม่สามารถระบุความเสี่ยงภาวะเลือดออกของแต่ละหัตถการในผู้ป่วยที่ใช้ DOACs ได้ 3) ไม่สามารถทำการแยกแยะ DOACs แต่ละตัวเป็นกลุ่มย่อย ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณได้ เนื่องจากการศึกษาที่แยกจำเพาะยาแต่ละตัวมีน้อยเพียงสามารถสรุปจากการทบทวนวรรณกรรมว่า ยาไรวาร์โซบาแนม มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกเมื่อเทียบกับ DOACs ชนิดอื่น 4) การจัดการห้ามเลือดเฉพาะที่ ที่มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษามีผลต่อภาวะเลือดออกหลังผ่าตัด แม้จะมีข้อจำกัดเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่รวมอยู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณแตกต่างกันต่ำ ($I^2=10.5\%$) ซึ่งช่วยเพิ่มอำนาจในการวิเคราะห์ของเราอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษานี้จึงเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญในการประเมินและวางแผนการรักษา และการให้ข้อมูลผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความเสี่ยงภาวะเลือดออกของยาแต่ละชนิดในกลุ่ม DOACs และประสิทธิภาพการห้ามเลือดเฉพาะที่ เพื่อที่จะสามารถประเมินความคุ้มค่าการหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง เมื่อมารับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด

สรุป

จากการรวบรวมข้อมูลเพื่อทำการวิเคราะห์อภิมาน จากการศึกษาจำนวน 8 เรื่อง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานรักษาศัลยกรรมช่องปาก มีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกหลังการรักษาสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าข้อมูลมีความเป็นเนื้อเดียวกันสูง ($I^2=10.5\%$) ทดสอบด้วย Begg's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.083 ทดสอบ Egger's test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.046 แปลผลได้ว่าไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ แต่มีหลักฐานของอิทธิพลจากการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างน้อยต่อผลรวมของการศึกษา การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความเสี่ยงภาวะเลือดออกระหว่างกลุ่ม DOACs และ วาร์ฟาริน ($p=0.48$) ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือนิยามภาวะเลือดออกหลังการรักษา จำนวนกลุ่มตัวอย่าง DOACs แต่ละชนิด และความแตกต่างการจัดการห้ามเลือดเฉพาะที่ที่แตกต่างกัน ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้สามารถประเมินความคุ้มค่าการหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง เมื่อมารับการรักษาศัลยกรรมช่องปาก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ทพญ.กรรณิกา ชูเกียรติมัน ที่ได้กรุณาให้ความรู้ คำปรึกษา ข้อเสนอแนะและปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่อง จนการวิจัยสำเร็จด้วยดี ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้ และขอขอบคุณ ทพ.สันติ การรัมย์ ที่ให้ข้อคิดเห็นและช่วยเหลือด้านการสืบค้นข้อมูลในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Moreno-Drada JA, Silva da Cruz AJ, Soares de Faria ML, Miranda Cota LO, Parreiras Martins MA, Almeida Pordeus I, et al. Oral Health-Related Quality of Life in Anticoagulated Patients with Warfarin Treatment: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(7):3714. doi: 10.3390/ijerph18073714.
2. Lupi SM, Rodriguez Y Baena A. Patients Taking Direct Oral Anticoagulants (DOAC) Undergoing Oral Surgery: A Review of the Literature and a Proposal of a Peri-Operative Management Protocol. *Healthcare (Basel)* 2020;8(3):281.doi:10.3390/healthcare8030281.
3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* 2022;162(5):e207-e243. doi: 10.1016/j.chest.2022.07.025.
4. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065.

5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
6. Bensi C, Belli S, Paradiso D, Lomurno G. Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47(7):923-32. doi: 10.1016/j.ijom.2018.03.016.
7. Hua W, Huang Z, Huang Z. Bleeding Outcomes After Dental Extraction in Patients Under Direct-Acting Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021;12: 702057. doi: 10.3389/fphar.2021.702057.
8. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
9. Bajkin BV, Tadic AJ, Komsic JJ, Vuckovic BA. Risk of dentoalveolar surgery postoperative bleeding in patients taking direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists: A prospective observational study. *J Craniomaxillofac Surg* 2024;52(6):772-7. doi: 10.1016/j.jcms.2024.03.035.
10. Buchbender M, Schlee N, Kesting MR, Grimm J, Fehlfhofer J, Rau A. A prospective comparative study to assess the risk of postoperative bleeding after dental surgery while on medication with direct oral anticoagulants, antiplatelet agents, or vitamin K antagonists. *BMC Oral Health* 2021;21(1):504. doi: 10.1186/s12903-021-01868-7.
11. Caliskan M, Tükel HC, Benlidayi ME, Deniz A. Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22(6):e767-e773. doi: 10.4317/medoral.21942.
12. Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(10):1274-82. doi: 10.1111/clr.12732.
13. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(6):730-3. doi: 10.1111/clr.12653.
14. Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clin Oral Implants Res* 2018;29(6):644-8. doi: 10.1111/clr.12785.

15. Hanken H, Gröbe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig* 2016;20(6):1279-82. doi: 10.1007/s00784-015-1627-9.
16. Schmitt CM, Rusche B, Clemm R, Neukam FW, Buchbender M. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. *Clin Oral Investig* 2020;24(8):2653-62. doi: 10.1007/s00784-019-03124-3.
17. Bacci C, Berengo M, Favero L, Zanon E. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: a prospective case-control study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22(2):151-6. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.01963.x.
18. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig* 2017;21(7):2183-8. doi: 10.1007/s00784-016-2010-1.