

*Лапина Д.А., студент*

*4 курс, Педиатрический факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Савченко Д.В., студент*

*4 курс, Международный факультет, специалитет «Лечебное дело»*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Сироид С.Д., студент*

*3 курс, Международный факультет, специалитет «Лечебное дело»*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

## **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЭНДОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

***Аннотация:** Одонтогенным болевым синдромом страдают, как правило, более половины беременных женщин. Боль часто сопровождается инфекцией пульпы и повышает риск для беременных пациенток и их плода. Американская стоматологическая ассоциация совместно с Американским колледжем акушеров-гинекологов выступила с решительной декларацией, в которой подтверждается значение надлежащего и своевременного ухода за полостью рта как неотъемлемой составляющей здоровой беременности. Однако существует недостаток знаний об использовании антибиотиков при эндодонтическом лечении. Поэтому в настоящей работе проведен обзор исследований в этой области и сделана попытка предоставить полную и всестороннюю информацию об использовании антибиотиков при эндодонтическом лечении во время беременности. На основании полученных*

*результатов можно утверждать, что использование антибиотиков во время беременности разрешено, и они могут нормально и безопасно применяться беременными женщинами.*

**Ключевые слова:** *беременность; эндодонтическая терапия; антибиотики.*

**Annotation:** *More than half of pregnant women are usually affected by odontogenic pain affects. Pain often accompanies periapical or pulp infections and increases the risks to pregnant patients and their fetuses. The American Dental Association, in partnership with the American College of Obstetricians and Gynecologists, has offered a strong declaration reaffirming the significance of suitable and timely oral health care as an indispensable constituent of a healthy pregnancy. However, there is lack of knowledge about the use of antibiotics in endodontic treatment. Therefore, the present study would review the researches done in this area and tries to provide comprehensive and complete information about the use of antibiotics in endodontic treatment during pregnancy. Based on the results, it can be said that using antibiotics during pregnancy are allowed, and they can be used normally and safely by pregnant women.*

**Key Words:** *Antibiotics; endodontic therapy; pregnancy.*

Заболевания полости рта у беременных женщин являются одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. [1] Беременность связана с определенными рисками, и идея о том, что стоматологическое лечение не должно проводиться в связи с беременностью, не является спорной. При обращении беременной женщины за стоматологической помощью необходимо проявлять особую осторожность [2,3], поэтому лечение таких пациенток может потребовать повышенного внимания для сокращения сроков лечения и внесения изменений в вид стоматологического лечения и назначаемые препараты. [4] Необходимо проводить соответствующую оценку риска для матери и плода. [3] По результатам нового исследования

беременных женщин было установлено, что более 43% из них имеют проблемы со здоровьем полости рта, включая одонтогенные инфекции и боль. [5] Как правило, большинство одонтогенных инфекций быстро развиваются до глубоких инфекций, которые в конечном итоге угрожают дыхательным путям ротоглотки. [2] Более того, стоматологические инфекции обычно проявляются симптомами боли и отека во рту. [6] Неправильное использование лекарств вместо надлежащего стоматологического лечения может впоследствии привести к пагубным последствиям для беременной пациентки и плода, поэтому во время беременности необходимо обратить внимание на необходимость быстрого лечения одонтогенных инфекций в любое время. Одним из предлагаемых методов лечения является эндодонтическое лечение, которое заключается в очистке и удалении пульпы зуба. Терапия корневых каналов (ТКК) может включать рентгенографию, местную анестезию, очистку корня чистку корня, а также интраканальное введение таких препаратов, как анальгетики и антибиотики. антибиотики. [2] Во время эндодонтического лечения рентгенография необходима для постановки правильного диагноза, определения правильной Для правильной диагностики, правильной obturation, продолжительности работы и оценки после В процессе эндодонтического лечения рентгенография необходима для правильной постановки диагноза, правильной obturation, продолжительности работы и оценки результатов лечения. Поскольку рентгеновские лучи при интраоральной рентгенографии направляются в полость рта, а не в брюшную полость, оно считается безопасным для беременных женщин. Кроме того, при проведении рентгенографии необходимо использовать защитные

методы, такие как коллимация, высокоскоростная пленка, свинцовый фартук, и фильтрация. [7] Рекомендуется обеспокоенных беременных пациенток рекомендуется успокаивать тем, что во всех случаях, требующих проведения радиологии, будет применяться стандарт Low as Reasonably Achievable (ALARA), и что будут получены только необходимые

рентгенограммы как для лечения, так и для диагностики.[8] Во время беременности местная анестезия считается достаточно безопасной, если она проводится правильно и в точном объеме. [9] Общая идея заключается в том, что иногда возникает необходимость введения повышенного количества анестезии и что последствия стресса более опасны, чем последствия увеличения местной анестезии. Большинство анестезирующих средств содержат вазоконстриктор эпинефрин. Максимальная доза 0,1 мг добавляется к местной анестезии. Никаких побочных эффектов или отклонений от нормы не отмечено даже после применения эпидуральной анестезии во время родов.[10] Местная анестезия с использованием эпинефрина, применяемая в виде внутрисосудистых инъекций, по имеющимся данным, как минимум вызывает снижение плацентарно-маточного кровотока [9] . Сообщалось, что для здоровых беременных женщин концентрация эпинефрина 1: 100 000, применяемого в стоматологии, считается безопасной при соответствующей процедуре аспирации и ограничена минимально необходимой дозой. [11,12] Во время беременности РКТ применяется для достижения таких целей, как сохранение здоровой среды полости рта, контроль заболевания и предотвращение возможных проблем, которые могут возникнуть в послеродовом периоде или на поздних сроках беременности.[12] Ни один из детергентов, гипохлоритов и наполнителей корневых каналов, используемых в эндодонтии, не является вредным для плода. [2] Кроме того, некоторые антибиотики и анальгетики могут быть безопасно назначены. Кроме того, некоторые антибиотики и анальгетики могут быть безопасно назначены вашим стоматологом в качестве дополнения к эндодонтическому лечению [13].

### **Лечение неотложных состояний и острых заболеваний**

В таких ситуациях, как легкий целлюлит, в качестве препаратов первого ряда могут использоваться цефалексин, пенициллин и амоксициллин в качестве антибиотиков первой линии в качестве антибиотиков первого ряда.

Кроме того, в случае аллергии на пенициллин можно использовать эритромицин или клиндамицин

(Клеоцин). Беременная пациентка с выраженным целлюлитом должна лечиться в стационаре с помощью Беременную пациентку с выраженным целлюлитом следует лечить в больнице с помощью внутривенной инфузии клиндамицина или цефалоспорины. Для снятия зубной боли может быть назначен ацетаминофен. Кроме того, следует контролировать прием оксикодона и ибупрофена.[14]

### **Некоторые распространенные виды стоматологических методик, которые могут быть реализованы в каждом триместре**

Первый триместр: Самый важный период для развития плода.

Необходимо принять меры предосторожности и проконсультироваться с акушером пациентки. Если органогенез не завершен, необходимо принять меры предосторожности и проконсультироваться с акушером.

экстренное лечение жизненно необходимо. Если у беременной пациентки

возникла зубная боль, стоматолог может сделать

экстренное вмешательство, удалить воспаленную пульпу (или)

дренировать гной и снять боль. Интраканальные препараты, такие как

хлоргексидин/метронидазол и гидроксид кальция

могут быть использованы. Кроме того, могут применяться специальные программы с использованием диеты для беременной пациентки.[15]

Второй триместр: Во время второго триместра

беременности является наиболее безопасной фазой для лечения пациенток. Таким образом, плановое и экстренное стоматологическое лечение может быть назначено во втором триместре. Кроме того, можно проводить и другие виды лечения такие как пародонтологическая хирургия, удаление зуба и лечение корневого канала. [16]

Третий триместр: Если у пациентки болит зуб,

можно провести экстренное лечение и, если возможно, перенести окончательное лечение на период после родов.[17]

В 2012 году Американская стоматологическая ассоциация опубликовала Заявление, подтвержденное в 2019 году. В нем подчеркивается значение гигиены полости рта для беременных пациенток в правильное время и в подходящем месте. Лечение, подавление и контроль одонтогенных инфекций в качестве соответствующее лечение необходимо для протекания здоровой беременности [18] , однако, по имеющимся данным, многие пациенты избегают лечения полости рта во время беременности.

Многие стоматологи избегают лечения полости рта во время беременности.[19,20].

Доказательства в пользу использования антибиотиков в качестве дополнительного лекарственного средства при эндодонтическом лечении приведены ниже. Согласно полученным результатам некоторых исследований, проведенных в Канаде и Нидерландах, около 25-50% беременных женщин получали антибиотики.[21,22] Однако назначать антибиотики беременным женщинам необходимо после оценки их недостатков и преимуществ.[23] Следует также отметить, что инфекции могут быть опасны как для матери, так и для плода. Например, одним из рисков распространения инфекции из вторых моляров нижней челюсти является возможность развития ангины Людвига.[24,25]

### **Показания к применению антибиотиков в стоматологии**

По данным исследований, применение антибиотиков в некоторых таких случаях, как операция по удалению доброкачественных опухолей, операция по удалению зубов, операция по установке имплантата, костная пластика и периапикальная хирургия, назначается пациентам. При лечении острых инфекций, таких как инвазивный локализованный периодонтит, язвенный гингивит, острый апикальный

абсцесс, периодонтальный абсцесс, периимплантит, целлюлит и перикоронит, также предлагается использовать антибиотики. [6,26-29]

### **Транспорт через плаценту**

Антибиотики обладают высокой растворимостью в жирах и низкой молекулярной массой. Это позволяет поддерживать высокую концентрацию антибиотиков в крови и облегчает их перенос через плацентарный барьер. Кроме того, пероральные антибиотики более безопасны, чем системные антибиотики, т.к. более низкой абсорбции. [30,31]

#### *Классификация антибиотиков*

FDA разделило антибиотики на пять категорий в зависимости от их побочных эффектов во время беременности:

Категория А: В эту категорию входят антибиотики, которые адекватно контролировались в исследованиях и не вызывали каких-либо специфических побочных эффектов во время беременности.

Категория В: Антибиотики, при применении которых не наблюдалось каких-либо специфических осложнений у людей во время беременности, но побочные эффекты наблюдались у животных.

Категория С: Антибиотики не имеют достаточной информации информации об их побочных эффектах у беременных женщин или животных.

Категория D: Антибиотики, которые имеют побочные эффекты, но они доказаны при беременности, но в случае необходимости, их преимущества превышают недостатки.

Категория X: Антибиотики, побочные эффекты которых доказаны доказаны на людях и животных, а их недостатки превышают их преимущества. [32]

Далее приводится список наиболее распространенных антибиотиков, которые применяют в стоматологии во время беременности.

### **Пенициллин**

Для лечения одонтогенных инфекций в качестве бета-лактамов предлагаются антибиотики амоксициллин, ампициллин (категория В) и пенициллин. Согласно заявлению Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), пока не было зарегистрировано ни одной связи применения амоксициллина с выкидышем, врожденными пороками развития или побочными эффектами со стороны плода и матери. Такие же результаты были получены Информационной системой по тератогенам (TERIS) по результатам изучения 25 000 случаев применения пенициллина во время беременности.[18]

Тем не менее, существуют свидетельства, подтверждающие наличие врожденных дефектов челюстно-лицевого комплекса, таких как расщелина губы и неба, гипоминерализация в зубной эмали в результате применения амоксициллина во время беременности.[33-35]

Комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты, ингибирующая бета-лактамазу, является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения заболеваний во время беременности.

Комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (ко-амоксиклав) очень эффективна при лечении тяжелых одонтогенных инфекций. Не имеется доказательств связи между повышенной опасностью для плода или его врожденных дефектов при воздействии терапевтических доз этого препарата во время беременности. (18).

Следует отметить, что опасность развития некротизирующего энтероколита у новорожденных возрастает при использовании данного препарата в третьем триместре беременности [36].

### **Цефалоспорины**

Они относятся к группе бета-лактамов с широким спектром действия.



Нет данных, подтверждающих повышенную опасность самопроизвольного аборта или выкидыша у беременных пациенток, применявших цефалоспорины.[30]

Сведения о связи между врожденными дефектами у младенцев и пренатальным применением цефалоспоринов противоречивы.

По результатам исследования посвященного изучению влияния цефалоспоринов при первичном применении, не было зарегистрировано никаких побочных эффектов.

Следует отметить, что в некоторых исследованиях была подтверждена связь между применением цефалоспоринов, атрезией аноректальной области и дефектом межпредсердной перегородки у новорожденных.[37-39] Тем не менее, опасность развития аномалий невелика.

### **Клиндамицин**

Этот препарат часто применяется у пациентов с повышенной чувствительностью к бета-лактамам. Клинической информации о безопасности этого препарата недостаточно.

Хотя клиндамицин не ассоциируется с исходами беременности в виде самопроизвольного аборта для плода, его применение связано с врожденными сердечно-сосудистыми аномалиями и аномалиями опорно-двигательного аппарата.[30,31]

### **Метронидазол**

Метронидазол, производное нитроимидазола - очень эффективный препарат категории В.

Данный антибиотик назначается против анаэробных бактерий, обычно в комбинации с пенициллином, для лечения одонтогенных инфекций. Опасность в связи с мутагенностью и канцерогенностью метронидазола доказана в исследованиях на животных; в то время как в исследованиях на людях было подтверждено отсутствие подобных случаев.[40,41]

Нет одинаковых результатов в отношении пренатального применения метронидазола и развившейся угрозы выкидыша.[31]

Не зарегистрировано значимых связей между пренатальным применением метронидазола и нарушениями развития плода или неблагоприятным течением беременности.[26,32,42-50]

### **Тетрациклины**

Тетрациклины - тетрациклин, окситетрациклин, миноциклин и доксициклин. Они все являются антибиотиками широкого спектра действия, относящимися к категории D.

Статистически значима связь между использованием антибиотиков тетрациклинового ряда и самопроизвольным выкидышем плода.[31]

Кроме того, было показано, что использование тетрациклинов приводит к образованию хелатных комплексов и окрашиванию зубов, а затем их обесцвечиванию.

### **Макролиды**

Макролиды сходны по антибактериальному действию с пенициллином и обычно используются для пациентов с аллергией на последний.

В стоматологии из этой группы наиболее часто используются азитромицин (категория B), эритромицин (категория B) и кларитромицин (категория C).

Согласно новым данным, применение макролидов не связано с пороками развития сердечно-сосудистой системы у новорожденных. Согласно полученным результатам нового мета-анализа, существует повышенная опасность возникновения ДЦП, эпилепсии, выкидышей и желудочно-кишечных аномалий в результате применения макролидов во время беременности.

### **Фторхинолоны**

Это антибиотики широкого спектра действия категории C и ограниченного применения.

При одонтогенных инфекциях они применяются только для пациентов с аллергией на пенициллины или для уничтожения бактерий, на которые не действуют другие антибиотики.

При этом их применение для лечения одонтогенных инфекций ограничено.

Метаанализ показал, что применение фторхинолонов, особенно ципрофлоксацина, повышает опасность преждевременных родов, выкидышей и аномалий развития плода.

### **Польза и вред антибиотиков**

Большинству беременных женщин назначается применение различных лекарственных средств. Эти препараты могут оказывать тератогенное воздействие на плод во время беременности. Кроме того, препараты, применяемые во время грудного вскармливания, могут оказывать серьезное влияние на здоровье ребенка.

Во время беременности и кормления грудью одним из наиболее часто используемых препаратов являются антибиотики.

### **Инфекции и преждевременные роды**

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения преждевременные роды - это роды, происходящие на сроке более 20 и менее 37 недель гестации[43].

Частота преждевременных родов в развитых странах в развитых странах составляет от 7 до 11%.[44,45] За последние 40 лет, несмотря на все достижения в области акушерской помощи, опасность недоношенности не уменьшилась.[46]

В развитых странах недоношенность признана одной из основных причин смертности и заболеваемости новорожденных и является причиной 60% - 80% неонатальной смертности при отсутствии врожденных аномалий.

Несмотря на низкий процент роды на сроке менее 32 недель (всего 1-2% от всех родов), являются причиной 50% долгосрочных неврологических проблем[43,47].

### **Побочные эффекты неправильного использования антибиотиков**

Устойчивость к антибиотикам - это естественное явление, но оно может быть вызвана неправильным назначением антибиотиков.

Имеются данные, что применение антибиотиков может привести к серьезным побочным эффектам, таким как желудочно-кишечные заболевания, аллергические реакции и сердечные аритмии и смерть.

Распространение резистентных бактерий признано одной из основных

Основной проблемой, связанной с чрезмерным использованием антибиотиков, признано распространение резистентных штаммов бактерий. Утверждается, что применение антибиотиков во время беременности и новорожденному оказывает негативное и долгосрочное влияние на кишечную микробиоту и микробиоту влагалища матери. Кроме того, это может привести к увеличению аллергических заболеваний. Антибиотики также могут подавлять и задерживать начало колонизации микробиоты кишечника ребенка. Такое торможение может ограничить развитие и рост иммунной системы ребенка, вызывая заболевания и аллергии.

Чрезмерное использование антибиотиков беременными женщинами связано с наличием многих антибиотико-резистентных бактерий, например, частота встречаемости эритромицин-резистентного стрептококка (группы В) достигает 35%.

В заключение следует отметить, что по результатам исследований, в частности, доказательств, опубликованных Американской Стоматологической ассоциацией и американскими акушерами, разрешено использование некоторых антибиотиков во время беременности.

### **Использованные источники:**

1. Geevarghese A, Baskaradoss JK, Sarma PS. Oral Health-Related Quality of Life and Periodontal Status of Pregnant Women. *Matern Child Health J.* 2017 Aug;21(8):1634-1642. doi: 10.1007/s10995-016-2255-y..
2. Ibhawoh L, Enabulele J. Endodontic treatment of the pregnant patient: Knowledge, attitude and practices of dental residents. *Niger Med J.* 2015 Sep-Oct;56(5):311-6. doi: 10.4103/0300-1652.170386.
3. Cengiz SB. The pregnant patient: considerations for dental management and drug use. *Quintessence Int.* 2007 Mar;38(3):e133-42.
4. Buttino L. Principles & practice of medical therapy in pregnancy: McGraw-Hill Medical Publishing; 1998; 1998.
5. Hashim R. Self-reported oral health, oral hygiene habits and dental service utilization among pregnant women in United Arab Emirates. *Int J Dent Hyg.* 2012 May;10(2):142-6. doi: 10.1111/j.1601-5037.2011.00531.x. Epub 2011 Oct 31..
6. Koyuncuoglu CZ, Aydin M, Kirmizi NI, Aydin V, Aksoy M, Isli F, Akici A. Rational use of medicine in dentistry: do dentists prescribe antibiotics in appropriate indications? *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Aug;73(8):1027-1032. doi: 10.1007/s00228-017-2258-7. Epub 2017 May 1.
7. Richards AG, Colquitt WN. Reduction in dental X-ray exposures during the past 60 years. *J Am Dent Assoc.* 1981 Nov;103(5):713-8. doi: 10.14219/jada.archive.1981.0378.
8. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. *Danforth's obstetrics and gynecology*: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA, USA; 2008.
9. Giglio JA, Lanni SM, Laskin DM, Giglio NW. Oral health care for the pregnant patient. *J Can Dent Assoc.* 2009 Feb;75(1):43-8.
10. Gurbet A, Turker G, Kose DO, Uckunkaya N. Intrathecal epinephrine in combined spinelepidural analgesia for labor: dose-response relationship for epinephrine added to a local anesthetic-opioid combination. *Int J Obstet Anesth.* 2005 Apr;14(2):121-5. doi: 10.1016/j.ijoa.2004.12.002

11. Enabulele J, Ibhawoh L. Resident obstetricians' awareness of the oral health component in management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Nov 25;14:388. doi: 10.1186/s12884-014-0388-9.
12. Little JW, Falace D, Miller C, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient*-Pageburst on VitalSource: Elsevier Health Sciences; 2007.
13. Khan SA, Hassan AU, Iqbal Z, Hassan MJJ. Endodontic Management of Acute Dental Pain Among Pregnant Patients. *JPDA*. 2021;30(01).
14. Silk H, Douglass AB, Douglass JM, Silk L. Oral health during pregnancy. *Am Fam Physician*. 2008 Apr 15;77(8):1139-44.
15. Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M, Graf C, Hauner H, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Röbl-Mathieu M, Schiffner U, Vetter K, Weißenborn A, Wöckel A. Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy - Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start - Young Family Network. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018 Dec;78(12):1262-1282. doi: 10.1055/a-0713-1058. Epub 2018 Sep 25.
16. Sant'Ana AC, Campos MR, Passanezi SC, Rezende ML, Gregghi SL, Passanezi E. Periodontal treatment during pregnancy decreases the rate of adverse pregnancy outcome: a controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2011 Apr;19(2):130-6. doi: 10.1590/s1678-77572011000200009.
17. Wasylko L, Matsui D, Dykxhoorn SM, Rieder MJ, Weinberg S. A review of common dental treatments during pregnancy: implications for patients and dental personnel. *J Can Dent Assoc*. 1998 Jun;64(6):434-918.
18. Ather A, Zhong S, Rosenbaum AJ, Quinonez RB, Khan AA. Pharmacotherapy during Pregnancy: An Endodontic Perspective. *J Endod*. 2020 Sep;46(9):1185-1194. doi: 10.1016/j.joen.2020.05.024.
19. George A, Shamim S, Johnson M, Dahlen H, Ajwani S, Bhole S, Yeo AE. How do dental and prenatal care practitioners perceive dental care during pregnancy? Current evidence and implications. *Birth*. 2012 Sep;39(3):238-47. doi: 10.1111/j.1523-536X.2012.00553.x. Epub 2012 Jun 27.

20. Marchi KS, Fisher-Owens SA, Weintraub JA, Yu Z, Braveman PA. Most pregnant women in California do not receive dental care: findings from a population-based study. *Public Health Rep.* 2010 Nov-Dec;125(6):831-42. doi: 10.1177/003335491012500610.
21. Santos F, Oraichi D, Bérard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Apr;19(4):418-27. doi: 10.1002/pds.1915.
22. de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LT, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jan;23(1):60- 8. doi: 10.1002/pds.3492. Epub 2013 Aug 3.
23. Machowska A, Sihavong A, Eriksen J, Vongsouvath M, Marrone G, Sychareun V, Hanson C, Keohavong B, Brauner A, Mayxay M, Kounnavong S, Lundborg CS. Containment of Antibiotic REsistance-measures to improve antibiotic use in pregnancy, childbirth and young children (CAREChild): a protocol of a prospective, quasiexperimental interventional study in Lao PDR. *BMJ Open.* 2020 Nov 19;10(11):e040334. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040334.
24. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul;15 Suppl 2:41-56. doi: 10.1046/j.1365-3016.2001.00007.x.
25. Osunde O, Basse G, Ver-Or N. Management of Ludwig's Angina in Pregnancy: A Review of 10 Cases. *Ann Med Health Sci Res.* 2014 May;4(3):361-4. doi: 10.4103/2141-9248.133460.
26. Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *Int Dent J.* 2015 Feb;65(1):4-10. doi: 10.1111/idj.12146. Epub 2014 Dec 16.
27. Ahmadi H, Ebrahimi A, Ahmadi F. Antibiotic Therapy in Dentistry. *Int J Dent.* 2021 Jan 28;2021:6667624. doi: 10.1155/2021/6667624.

28. Lodi G, Azzi L, Varoni EM, Pentenero M, Del Fabbro M, Carrassi A, Sardella A, Manfredi M. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 24;2(2):CD003811. doi: 10.1002/14651858.CD003811.pub3.
29. Hussein RJ, Krohn R, Kaufmann-Kolle P, Willms G. Quality indicators for the use of systemic antibiotics in dentistry. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2017 May;122:1-8. doi: 10.1016/j.zefq.2017.04.007. Epub 2017 May 16.
30. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2017 May 1;189(17):E625-E633. doi: 10.1503/cmaj.161020
31. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;83(11):2557-2571. doi: 10.1111/bcp.13364. Epub 2017 Aug 11.
32. Sá del Fiol F, Gerenutti M, Groppo FC. Antibiotics and pregnancy. *Pharmazie.* 2005 Jul;60(7):483-93.
33. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology.* 2012 Sep;23(5):699-705. doi: 10.1097/EDE.0b013e318258cb05.
34. Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007 Mar;44(2):194-202. doi: 10.1597/05-208.1.
35. Gottberg B, Berné J, Quiñónez B, Solórzano E. Prenatal effects by exposing to amoxicillin on dental enamel in Wistar rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jan 1;19(1):e38-43. doi: 10.4317/medoral.18807.
36. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD001058.



37. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 May;184(6):1289-96. doi: 10.1067/mob.2001.113905.
38. Ailes EC, Gilboa SM, Gill SK, Broussard CS, Crider KS, Berry RJ, Carter TC, Hobbs CA, Interrante JD, Reefhuis J; and The National Birth Defects Prevention Study. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016 Nov;106(11):940-949. doi: 10.1002/bdra.23570.
39. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Nov;163(11):978-85. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.188.
40. Dobiás L, Cerná M, Rössner P, Srám R. Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. *Mutat Res*. 1994 Jun;317(3):177-94.
41. Rustia M, Shubik P. Experimental induction of hepatomas, mammary tumors, and other tumors with metronidazole in noninbred Sas:MRC(WI)BR rats. *J Natl Cancer Inst*. 1979 Sep;63(3):863-8. doi: 10.1093/jnci/63.3.863
42. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1120-38. doi: 10.1097/01.AOG.0000216197.26783.b5.
43. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
44. Marcos Z. Arriving too early. *Lancet Neurol*. 2013 Apr;12(4):332-3. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70041-3. Epub 2013 Feb 21.
45. Lawn JE, Kinney MV, Belizan JM, Mason EM, McDougall L, Larson J, Lackritz E, Friberg IK, Howson CP; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too

soon: accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S6. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S6. Epub 2013 Nov 15.

46. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, Lackritz EM, Lee SK, Mason E, Serazin AC, Walani S, Simpson JL, Lawn JE; Born Too Soon preterm prevention analysis group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):223-34. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61856-X. Epub 2012 Nov 16.

47. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*. 2003 Jan;101(1):178-93. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02366-9.

48. Soilly AL, Lejeune C, Quantin C, Bejean S, Gouyon JB. Economic analysis of the costs associated with prematurity from a literature review. *Public Health*. 2014 Jan;128(1):43-62. doi: 10.1016/j.puhe.2013.09.014. Epub 2013 Dec 18.

49. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Feb;172(2 Pt 1):525-9. doi: 10.1016/0002-9378(95)90567-7.

50. Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE, Koumans EH. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4800-5. doi: 10.1128/AAC.06477-11. Epub 2012 Jul 2.