

孕婦口腔健康照護及診療材料指引

目錄

壹、	緒論	2
貳、	孕婦及幼兒口腔健康之重要性	3
一、	口腔保健是孕婦保健的一部分	3
二、	孕婦及幼兒期的影響	3
參、	孕婦生理的變化與口腔健康關係	4
一、	正常變化	4
二、	常見併發症	5
肆、	孕婦口腔的變化	6
伍、	孕婦口腔保健	7
一、	預防性口腔保健	7
二、	牙科治療	8
(一)	治療時機	8
(二)	放射線診斷	8
(三)	孕婦接受牙科治療時的體位	12
(四)	笑氣的使用	12
(五)	牙體復形材料	13
(六)	牙周病	14
(七)	感染	14
三、	藥物使用與限制	15
陸、	結論	28
柒、	參考文獻	30

壹、緒論

醫護人員應認識良好的口腔健康的重要性，並制定出針對懷孕和幼兒期間需要的牙科照護特別服務。懷孕是每位婦女生命中獨一無二的特別時期，其特徵是過程的生理變化，這些變化可能產生不利於口腔健康的影響。懷孕也是教育婦女了解預防幼兒齲齒一個大好時機。研究顯示，多數孩子是從母親獲得致齲的細菌。改善孕婦和新手媽媽的口腔健康觀念和提供口腔健康諮詢，可減少這種細菌從母親傳播到孩子的機會，從而延緩孩子齲齒的發生。越來越多的證據表明牙周感染和不良妊娠結局之間的關聯，如早產和低出生體重等情形。介入性的臨床研究顯示，治療牙周疾病將可改善妊娠的結局。然而，更重要的是，研究證實懷孕期間提供口腔保健，包括預防，修復，拔牙和牙周治療是安全和有效的。

「懷孕」不是延後定期牙齒健康保健和必要的口腔疾病治療的理由。診斷和治療，包括必要的牙科 X 光攝影，可以在懷孕的前三個月期間安全地進行。也可以在懷孕第二期和第三期提供需要的治療，其中又以第 14~20 週的時間內被認為是最理想的治療時期。控制口腔疾病可改善孕婦的生活品質，並可減少口腔細菌從母親到孩子的傳播。

為了強化國人口腔健康照護，衛生福利部召開促進婦幼口腔健康相關之醫護人員的專家會議。委託孕婦口腔衛生保健計劃小組致力於婦幼口腔健康促進的籌畫和執行，並制定國內實施產前孕婦口腔照護教育和治療指引以提供未來臨床實踐之內容，這些建議將提高整體口腔衛生保健服務水準，並增進國人口腔健康促進和改善嬰幼兒、兒童和青少年的健康和福祉。

貳、孕婦及幼兒口腔健康之重要性

一、 口腔保健是孕婦保健的一部分

口腔保健是婦女妊娠期間健康的重要指標，口腔疾病的控制可維護婦女的健康和生活品質，並可減少致病菌由母親傳染給孩子的潛在性。婦女的觀念和懷孕經驗不僅影響孕婦的口腔健康狀況，也可能會增加其他疾病的風險。醫療保健專業人員應提供懷孕前的保健，包括初級與一般的婦女保健，懷孕期間教育孕產婦瞭解自身口腔健康狀況和兒童早期口腔健康及未來齲齒風險的相關性。

妊娠期間保持良好的口腔衛生對孕婦及其胎兒的整體健康極為重要，孕前以口腔健康的預防和治療作為改進女性的口腔和全身健康，以及和孩子牙齒健康的問題。並透過醫療單位提供健康促進、篩檢和介入性地口腔保健可改善生殖健康結果，降低社會成本。因此，產婦的口腔健康與婦女妊娠結局和未來孩童口腔健康密不可分，國人身心健康攸關國家社稷富庶，必須正視其重要性且應作為常規產前檢查的一部分。

二、 孕婦及幼兒期的影響

母嬰健康評估應包括口腔預防保健，改善孕婦的口腔健康預防牙齒疾病和妊娠期間的併發症，可降低兒童早發性齲齒。慢性牙周疾病會影響其他疾病症狀變差，如糖尿病，心血管疾病和呼吸系統疾病等相關。對於女性糖尿病患者口腔疾病的急性和慢性感染使糖尿病的控制更加困難。先天性畸形的發生率隨著不受控制的糖尿病的程度而增加，故糖尿病控制於前三個月最為重要。懷孕期間持續控制糖尿病進一步可降低不良妊娠結局，如妊娠毒血症和巨嬰的風險。因此，懷孕前口腔健康診斷是有絕對的必要性且不可或缺的。

參、孕婦生理的變化與口腔健康關係

一、正常變化

妊娠期間子宮位置會低於肚臍外，伴隨著各種生理，解剖和荷爾蒙的變化會影響口腔健康。大約 15% 的孕婦在前三個月期間最常見於基因核型異常而發生流產。胎兒器官發育於妊娠前 12 週，這段期間因為治療或環境暴露可能會導致畸形。足月產的新生兒約 2% 至 3% 發生畸形，¹⁻³ 妊娠早期執行牙科處置過程中從未報導過會增加畸形或流產的情況。多數婦女在懷孕早期會發生嚴重孕吐現象，通常在三個月後會消失。基於以上這些原因，非緊急治療狀況時應將治療延遲到懷孕中期之後。一般而言，妊娠到 20 週以後孕婦會覺得比較舒服。在妊娠晚期，尤其是當孕婦仰臥，子宮會壓迫下腔靜脈和骨盆腔靜脈，阻礙靜脈血液回流到心臟，靜脈回流減少會導致氧氣輸送到大腦和子宮的量減少，可能發生低血壓、噁心或嘔吐情形。因此，牙科專業人員應該要知道懷孕和妊娠期間所發生的生理變化，包括增加口腔感染易感體質(血液學變化、免疫系統)、心血管變化、呼吸和胃腸系統。

-系統性變化-

血液學變化

妊娠期間常見的血液學變化包括妊娠血小板減少，平均白血球數目輕度增加，紅血球生成增加以保持孕婦和胎兒所需的鐵離子平衡。⁴⁻⁶ 其他血管的改變包括“蜘蛛狀血管瘤”和手掌紅斑。懷孕也會輕微增加凝血及降低抗凝血作用，因此，婦女在妊娠期間伴隨有靜脈血栓栓塞的風險。

免疫系統

母體先天性和後天性免疫系統的重大改變會影響母胎關係，免疫系統受到多重因素影響，必須不斷地適應環境的變化，並迅速啟動抵抗外來刺激的反應作用。⁷ 在懷孕第二期雌激素會抑制白血球細胞遷移能力及活性，使血液中免疫球蛋白 G (IgG) 減少，降低口腔組織防禦性導致口腔疾病持續性感染，口腔感染性疾病如牙周病也更嚴重。⁸

心血管系統

懷孕時心血管的變化包括增加心輸出量，血容量和心跳。96%孕婦會因為肺動脈和主動脈血流增加而出現心雜音。此外，血管收縮不穩定的結果易導致姿勢性低血壓。因此，牙科治療椅的調整應該是非常緩慢地進行。由於子宮體積增加，導致上腔靜脈和主動脈壓力增加而減少心輸出量、靜脈回流和子宮胎盤血流量。⁹孕婦仰臥時易發生主動脈與下腔靜脈壓迫，導致仰臥性低血壓綜合症，其症狀和特徵有頭暈、無力感、多汗、煩躁、耳鳴、面色蒼白、血壓下降及暈厥，嚴重時會昏迷和抽搐。^{10,11}

呼吸系統

懷孕期間雌激素產生增加鼻咽粘膜微血管充血、導致水腫、鼻塞和流鼻血。¹²鼻呼吸變得更加困難，因此會以嘴巴呼吸尤其是夜間睡覺時更明顯，容易發生口乾而降低唾液保護口腔及防止齲齒的功能。¹³孕婦患者若出現上述情形，需特別注意為發生齲齒的高風險群，並應進行早期齲齒控制，以盡量減少對牙齒有害的影響。

胃腸系統

懷孕期間因黃體激素的增加而導致食道下端、賁門括約肌及胃和腸道的蠕動降低。此外，孕婦在賀爾蒙改變、胃腸系統機轉變化、咽反射的敏感性增加及子宮體積變大增加胃內壓力等綜合效應，影響胃酸逆流的風險增加。^{14,15}妊娠期間嚴重噁心嘔吐最常見的併發症是流涎症(Ptyalism)（唾液分泌過多），影響孕婦正常吞嚥，以碳水化合物的蘇打餅乾能消耗過多唾液分泌，中和胃酸逆流所導致的牙齒酸蝕狀況。因此，在牙科治療時盡可能保持孕婦較為直立的姿勢，以減輕腹部壓力，使孕婦較為舒適。

二、常見併發症

高風險孕婦

健康孕婦在執行牙科治療前不需要做產科諮詢。然而，確定有危險的妊娠併發症，如妊娠毒血症、妊娠高血壓、妊娠糖尿病、自然流產或早產史的孕婦，治療前

應先向產科醫生諮詢，高危妊娠通常可以透過完整的病史紀錄或詢問加以鑑別。執行任何侵入性治療前應仔細測量和記錄血壓，脈搏和呼吸頻率。

妊娠毒血症(子癇症)---意旨孕婦有妊娠高血壓 ($> 140/90$ 毫米汞柱) 加上蛋白尿綜合症，3-7%孕婦於妊娠20週左右發作，通常發生於初次懷孕或懷孕前患有慢性高血壓者或血管性疾病 (如腎臟疾病，糖尿病血管病變) 者。^{16,17} 妊娠毒血症產生的原因未明，懷孕前高血壓、體重過重或免疫性的風險因素包括：多胎妊娠，父子關係改變，¹⁸都可能是妊娠毒血症的高風險。重度妊娠毒血症患者的血壓大於160/110毫米汞柱、肺水腫、24小時內蛋白尿 >5 克、HELLP症候群 (溶血、肝功能指數增加，和血小板數目減少) (HELLP syndrome)和增加胎兒子宮內發育遲緩的風險相關。¹⁹ 治療時必須避免母親和嬰兒早產的風險，其相關預防實施有初級預防策略包括阿斯匹林、抗血小板藥物、補鈣和肝素。次級預防應仔細地監測血壓變化，血糖和尿蛋白檢驗數據及防止重度妊娠毒血症併發妊娠糖尿病的發生。

早產----是指懷孕未滿 37 週出生的嬰兒，早產的發生因素有感染、子宮體積增加、醫源性原因和特發性因素。臨床上使用抗生素或宮縮抑制劑 (用於阻止或減緩早產) 延長妊娠時間。²⁰ 3-7%肥胖的孕婦有妊娠期糖尿病，妊娠期糖尿病人一般常見的口腔問題包括：蛀牙、牙周病、唾液腺功能障礙、感染和傷口癒合延遲，容易產下巨嬰的風險，長期則會導致第二型糖尿病的發生。^{21,22}

肆、孕婦口腔的變化

懷孕期間因缺乏例行檢查和治療口腔疾病及生理性變化，增加孕婦的口腔感染風險。70-85%的女性在前三個月會出現噁心和嘔吐症狀，引發胃酸逆流而導致琺瑯質被侵蝕破壞²³。口腔衛生不良者會出現牙結石的沉積物，可實施牙結石刮除和根面平整，以減少牙菌斑產生。^{24,25} 妊娠相關免疫的變化在懷孕期間對口腔健康具有重要意義，特別是嗜中性白血球的功能被抑制，可引起牙齦發炎的惡化。²⁶ 一般牙齦變化發生在懷孕三至八個月，分娩後逐漸緩解。伴隨黃體激素和血管的變化會加重牙齦炎症反應，最顯著的變化是牙齦瘤又稱為妊娠性齦炎或妊娠肉芽腫，特點

是牙齦呈暗紅色、腫脹、光滑、容易出血。^{27,28} 一般情況下，病灶需要在懷孕期間被切除時，病人會因不舒服的，易擾亂治療而容易出血。然而，患者應注意妊娠肉芽腫切除後仍可能復發。

生理口乾症（口腔異常乾燥）是一種常見的口腔問題，口乾症最常見原因是使用藥物後產生乾澀的副作用，如：解痙藥，抗憂鬱藥，抗組織胺，鎮定劑和其他藥物。²⁹ 生理性口乾症也會發生在睡眠中，當唾液腺不分泌、很少或沒有唾液以緩衝 pH 值，會影響睡眠期間中和口內細菌產酸的作用。³⁰

齲齒是因細菌感染，並產生酸性物質造成牙齒脫鈣的現象。兩種主要的細菌分別為變形鏈球菌和乳酸桿菌。³¹ 由嬰兒的口內發現變形鏈球菌是兒童早期齲齒以及未來齲齒的主要危險因素。³² 孕婦口腔疾病控制有可能減少口腔細菌從母親傳遞給子女的可能性。有蛀牙或近期發生蛀牙的母親，可能傳遞致齲細菌給孩子。³³ 口腔衛生清潔及氟化物使用為母親控制齲齒和減少細菌傳播給嬰兒的重要觀念。常見於母親的致齲細菌 DNA 分析結果，顯示超過 70% 的母親和嬰兒之間的致齲菌基因配對是相吻合的，嬰兒口內變形鏈球菌的基因型 100% 與母親相同。³⁴⁻³⁶ 目前公認的變形鏈球菌可由母嬰垂直傳播或從兒童之間水平傳播，孕婦與嬰幼兒口腔細菌感染關係非常密切，有效性介入孕婦產前的機會教育，教導適當使用氟化物，抗菌藥物和飲食控制，以減少產婦口內的致齲菌。^{37,38}

木糖醇，是自 1963 年起經美國食品與藥物管理局批准使用的一種天然的糖醇，已被證明可減少牙菌斑和唾液中的變形鏈球菌，並顯著地減少齲齒。^{39,40} 產婦使用木糖醇口香糖或錠劑（每天四至五次）已被證明能有效地減少嬰兒口內的變形鏈球菌和齲齒。

伍、孕婦口腔保健

一、預防性口腔保健

建立一個健康的口腔環境，為懷孕的婦女在規劃牙齒保健時最重要的目標。孕婦應有足夠的牙菌斑控制能力（刷牙，使用牙線，牙膏，並使用抗菌藥物，如木糖醇和漱口水），必要時並配合專業的齲齒治療和洗牙，以達到有效的預防效果。

二、牙科治療

(一)治療時機

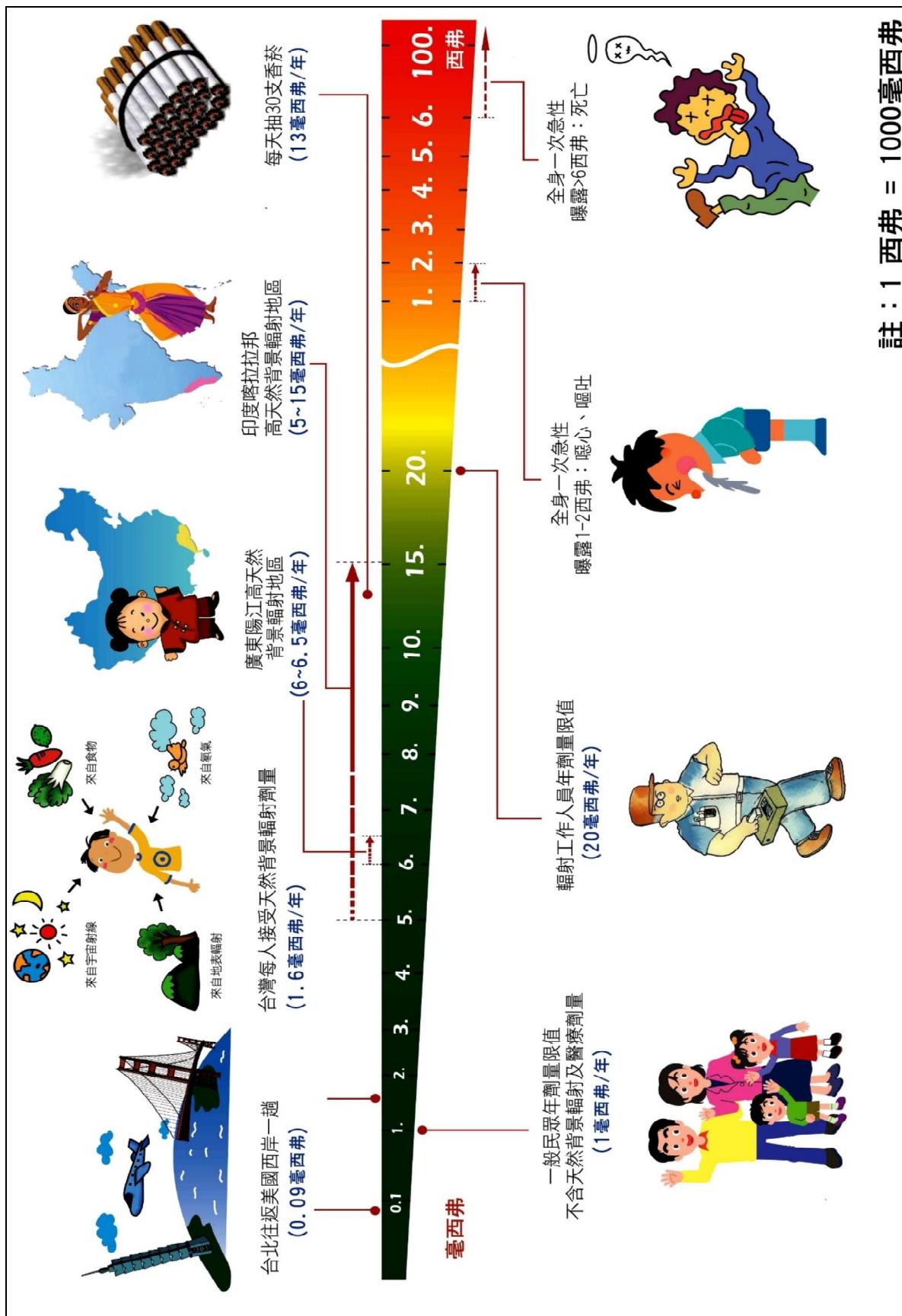
洗牙，拋光和根面整平可以在任何時間執行以保持口腔健康。然而，常規一般牙科應只在妊娠的第二個和第三個 trimester 進行，第一期器官形成時子宮大小沒有增加，但因為噁心頻繁以致孕婦坐在牙科椅上可能會覺得不舒服；第二期和第三期症狀緩解，是較適合接受治療。任何治療應針對疾病控制，保持健康的口腔環境，以及預防懷孕或產後期間後出現的潛在問題。

(二)放射線診斷

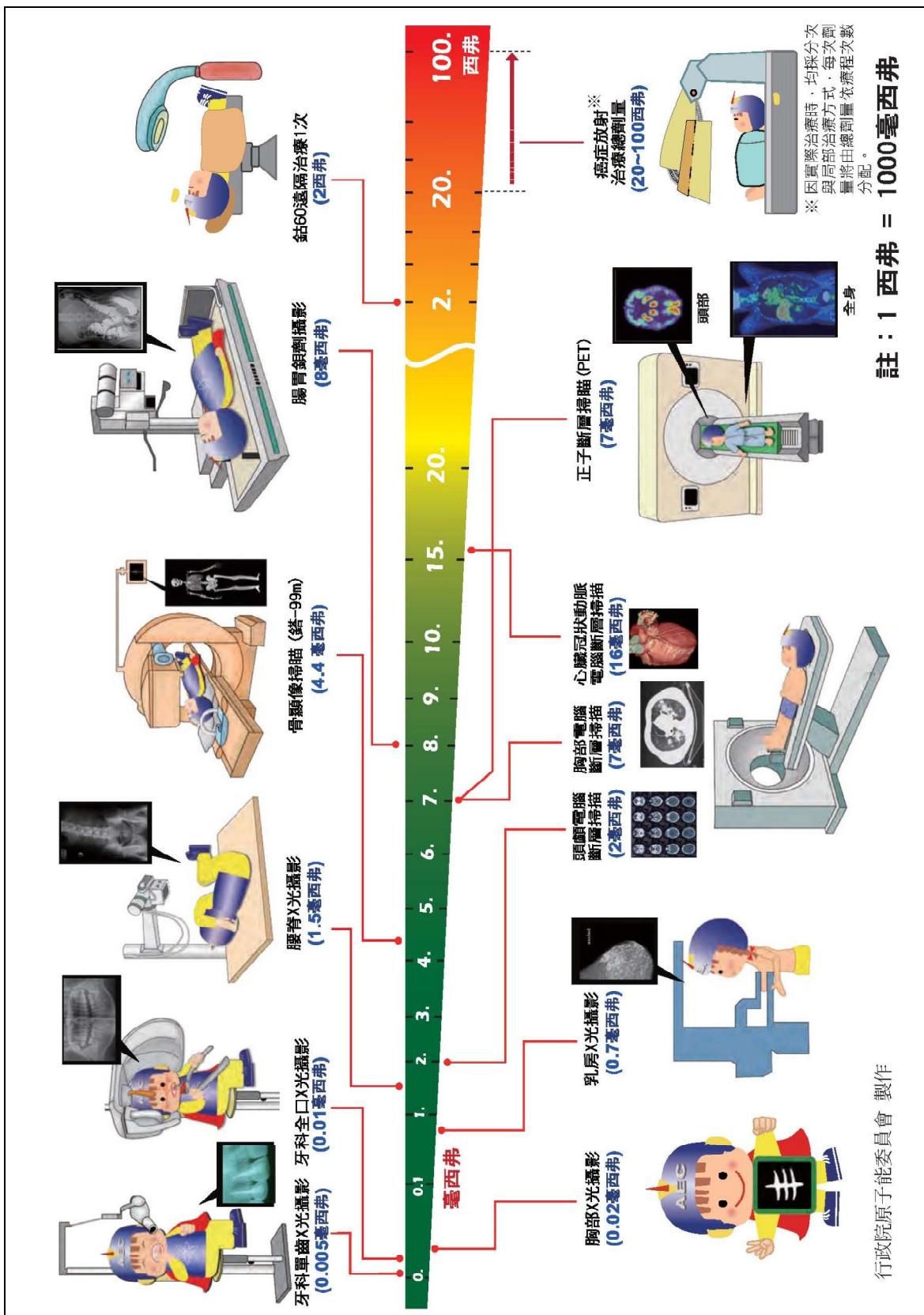
『輻射』無色、無味、無聲、無感而讓人心生恐懼，自然界中處處充滿輻射，日常生活中也因輻射促進了科技的進步，滿足人類生活的需求。行政院原子能委員會〈以下簡稱原能會〉(Atomic Energy Council；AEC) 輻射偵測中心以輻射防護的觀點指出，病人輻射劑量應與影像品質取得平衡，不做多餘或重複的檢查，滿足臨床診斷需求的條件下盡可能減少劑量及照射次數，即為合理抑低(As Low As Reasonably Achievable；ALARA)原則。一般游離輻射劑量比較圖(圖一)與醫療游離輻射劑量比較圖(圖二)，相對地牙科的放射檢查是醫療項目中範圍最小、劑量最低的。輻射防護的應用原則①正當性(justification)：醫事人員需讓病患了解醫療輻射的效益與風險，診療進行前可正確的判斷此檢查的必要性，避免醫療輻射的濫用導致暴露過多的輻射劑量。②最佳化(optimization)：所有的暴露需合理降低病人輻射劑量，例如：採用自動控制系統、全面數位化、推動品保制度，皆可以維持影像診斷合理的需求，即合理抑低(ALARA)的概念。③劑量限制(limitation)：考慮到輻射生物效應，輻射作業人員及一般民眾的暴露，目前法規對於一般民眾所受非醫用游離輻射年劑量限度為1毫西弗(不含背景輻射)。牙科放射攝影的劑量遠低於其他攝影、甚至低於一天的背景輻射，所以針對一般牙科的放射檢查可以請病患不用過於擔心。牙醫師有義務遵守及告知病患輻射防護的標準作業流程，牙醫師應該經過評估病人的就醫紀錄、臨床病史、檢查的必要性及評估的醫療儀器適切等情形。美

國牙醫學會(American Dental Association ; ADA)強烈建議牙科傳統底片速度在D-speed以下的不應該繼續被使用，因為使用數位PSP或F-speed底片僅需要75%的E-speed或40%的D-speed劑量即可達到相同結果，可減少輻射劑量。

懷孕期間以X光片攝影做為診斷和治療牙齒問題的工具是安全的，牙科X光片的數量和類型將取決於臨床情況和病人的健康史，牙科專業人員應提供暴露於輻射防護安全設備，如腹部和頸盾保護孕婦的腹部和頸部。^{41, 42}數位X光片使用的優點為不須經過化性異常？或引起胎兒在子宮內發育遲緩情形，^{43, 44}雖然如此，牙科病患在需要照射X光片或檢查時心中難免有疑慮，若能在檢查前告知病患檢查目的、儀器項目、相對劑量，可以減少因病患於攝影過程中不安導致非必要性的問題產生，進而維持良好醫病溝通並提升醫療服務品質。



出處：行政院原子能委員會

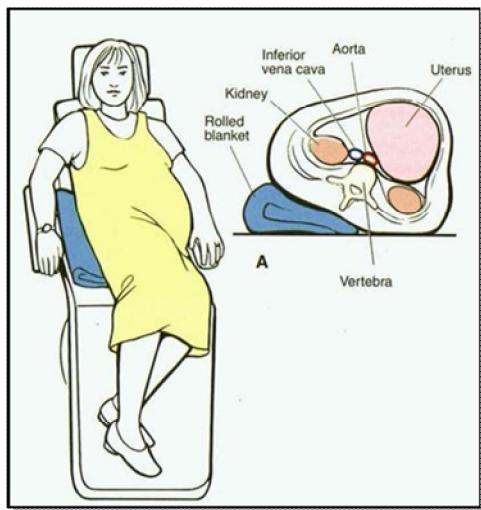


圖二、醫療游離輻射劑量比較圖

出處：行政院原子能委員會

(三)孕婦接受牙科治療時的體位

懷孕時可因為體位改變而影響心血管變化及靜脈回流子宮胎盤血流量，⁹特別是孕婦仰臥時容易發生嚴重壓迫的情形，導致仰臥性低血壓綜合症。牙科治療執行過程中應特別注意以下症狀：頭暈、無力感、多汗、煩躁、耳鳴、面色蒼白、血壓下降、暈厥、嚴重時會昏迷和抽搐。¹⁰當執行牙科口腔保健或治療時，可採取側臥並於患者右側放置一個枕頭或捲起的毛巾，使右頸部和臀部大約提升 15 度（圖三），這個動作可避免子宮壓迫腔靜脈並維持下腔靜脈通暢。¹¹



圖三、孕婦牙科治療姿勢

(四)笑氣的使用

笑氣的化學名是 N_2O (Nitrous Oxide 氧化亞氮)，俗稱笑氣，在醫療上使用為吸入性全身麻醉鎮痛劑，亦可見於拔牙麻醉時使用，如果濃度大於 70 % 以上使用較長的時間，就會造成缺氧。笑氣本身可能導致已知的毒性也是相當嚴重的，包括骨髓抑制 (megaloblastic anaemia)、神經系統損害 (peripheral neuropathy)、惡性貧血 (pernicious anaemia)、流產及畸胎（在鼠類的實驗已證實）等，其機制皆認為與笑氣對維生素 B_{12} 內鈷原子造成不可逆的氧化作用有關，導致 B_{12} 的去活化 (inactivation)，從而抑制了許多依賴 B_{12} 的酵素的作用。

用，包括 methionine synthetase (製造 myelin 所必需者)、thymidylate synthetase (製造 DNA 所必需者)。此外，笑氣會產生免疫抑制的作用，可能是經由對白血球的趨化性與活動性 (motility) 的抑制有關。由於可能會造成流產作用及畸胎的可能性，懷孕初期的孕婦宜避免以吸入笑氣作為麻醉劑 (尤其是長時間大於 6 小時者)。任意吸用笑氣會造成心智混亂、發紺、痙攣，長期使用會造成骨髓抑制、顆粒性白血球缺乏之造血機能障礙等副作用。若有維生素 B₁₂ 缺乏，一旦吸到笑氣，往往會使神經與肌肉產生病變。

在產科使用笑氣進行無痛分娩，通過抑制中樞神經系統興奮性傳遞物質的釋放和神經衝動的傳導，改變離子通道的通透性而產生鎮痛作用，由 50%的氧化亞氮和 50%的氧氣混合而成，有減低疼痛的效果，在體內代謝很快，一般而言對產程及分娩影響不大。使用 50%是「笑氣」，另 50%是氧氣，提高了產婦血液中的血氧濃度，也對即將出世的胎兒有益，不抑制胎兒呼吸和循環功能，不增加產後出血量，在分娩過程中使用無明顯副作用。

牙科的應用上可追溯到 1845 年由美國牙醫師 Horace Wells 首次運用於牙科的拔牙上，至今在牙科臨床使用上已超過 150 年。笑氣迅速作用於中樞神經系統可提高疼痛反應的閾值，因此能快速且有效的進行止痛作用，並降低焦慮感和產生幸福感。對呼吸道並無明顯的刺激性，對反射的降低有很好的功用，所以它可以幫助許多看牙極易嘔吐的患者順利的完成牙科治療。⁴⁵⁻⁴⁷

(五) 牙體復形材料

復形常見有銀粉填補 (amalgam restoration)、複合樹脂填補 (composite resin restoration)、陶瓷嵌體 (ceramic inlay) 等方式。銀粉又稱汞齊合金，由於材料毒素、腐蝕特性、染色副作用、以及環保爭議，⁴⁸⁻⁵⁰ 目前歐洲已全面停止使用。汞的毒性很強，可以通過胎盤，而且汞被吸收得很快，又無法有效地排除，聚積在發育中胎兒的腦部，出生時可能會出現類似腦性麻痺、痙攣或其他動作異常情形。對胎兒發育及生長造成嚴重性危害。^{51, 52} 哺乳期的幼兒腸胃道吸收汞的能力比成人高，神經系統感受性更強，相對地影響也更大。

複合樹脂，是由一種聚合的樹脂經特殊處理的無機物的充填材料。聚合作用反應因含有感光劑和還原劑而產生。感光劑作用時因產生自由基而對細胞造成毒性及傷害，還原劑是屬於三級胺類屬中度危害程度具有細胞毒性。⁵³ 牙科治療方面尚未有數據顯示長期使用樹脂填補而造成健康危害及影響，針對懷孕前三個月婦女，非必要時應盡可能避免接觸。⁵⁴

(六)牙周病

妊娠牙齦炎（圖四）通常出現在懷孕的前三個月，由於助孕激素和雌激素分泌增加，造成局部刺激的一種明顯的牙齦炎症反應，於齒齦乳突間形成紅色，水腫症狀，接觸刺激後容易出血。孕婦會演進成局部化膿性肉芽腫或稱為妊娠牙齦瘤(epilus)，最常見的是位於唇側面牙齦乳突處（圖五）。病灶發生之初，可以洗牙清除牙垢，或以漱口液和加強口腔衛生習慣來改善，但病灶演變成肉芽腫組織或稱為妊娠牙齦瘤時，則需要以門診手術切除。由於術中的出血可能難以控制，因此手術應該經由專業培訓的醫師執行。齒牙動搖是因為牙周韌帶喪失的牙周病標誌，⁴⁵ 應建議患者補充維生素C以助於改善這個問題。目前為止對於牙周病與不良妊娠結局如早產和低出生體重之間的關聯並不十分明確，部分研究發現有關但也有些研究結果認為是無關的。⁵⁵⁻⁵⁷ 雖然如此，謹慎的處理牙周問題是維護懷孕婦女良好口腔健康，也是減少口腔細菌滋生和傳播的良方。



圖四、妊娠牙齦炎



圖五、化膿性肉芽腫

(七)感染

牙源性感染時應及時進行治療。因為懷孕的患者通常免疫力低下防禦能力

差。因此，牙源性感染可能迅速發展並延伸至深層組織進而造成對口咽部氣管的影響。一旦化膿性病變發生時，醫生應告知患者的狀況和進行治療計劃的討論，必須及時排除感染或拔除牙齒時，也必須做好感染控制。若有急性牙痛應該以緊急處理方式處置或照顧，應避免使用藥物控制疼痛。

三、藥物使用與限制

孕期醫療處置的首要原則就是減少藥物或的使用並盡可能使用非藥物治療，當需要使用藥物治療時，便必須考量藥物對母體、胎兒、孕程的影響。藥物蛋白質結合率、藥物脂溶性、母體代謝速度、分子量等均影響藥物通過胎盤的程度。除了極性大分子藥物，如肝素(Heparin)及胰島素(Insulin)，⁵⁸所有的藥物均或多或少會穿透胎盤。

初乳的內容為低乳糖、低脂肪、高蛋白質且往往產量少，一般在生產過程使用的藥物分泌到乳汁的量微乎其微，不須擔心對寶寶的影響；相反的，成熟乳（約生產五天後的乳汁）便有較高脂肪含量，因此高脂溶性的藥物便容易分泌到乳汁中。M/P ratio（乳汁中藥物濃度對於母體血漿中藥物濃度之比值）以及藥物的 pKa 值也是客觀可作為評估的方式之一。人體血漿的 pH 值約 7.4, 乳汁的 pH 值平均低於 7.2, 因此弱鹼性藥物較易在乳汁濃縮。一般而言，高脂溶性、低分子量、低蛋白結合率及非離子態的藥物均較容易分泌入乳汁。只有部份的藥物會在乳汁濃縮，多數的藥物經由乳汁獲取的劑量約母體的 1~2%，但即使劑量很低，胎兒對藥物的過敏或代謝能力不全等因素都是要考量的重點。而大部分的乳汁是在哺乳後合成與分泌，因此下列方式能降低藥物通過乳汁的量：

- 選擇低 M/P ratio、大分子量、高蛋白結合率、弱酸性、低脂溶性的藥物。
- 在哺乳後服藥，讓服藥與餵食嬰兒的時間間隔越長越好。
- 避免使用長效性藥物。
- 使用局部藥物類。

懷孕期間母體受孕期的正常生理變化也改變了對藥物的代謝，某些藥物可穿過胎盤導致胎兒受到傷害。妊娠期間對藥物處置的生理方面影響包括：藥物吸收、藥

物分佈、藥物排泄和藥物代謝（表一），^{59, 60} 肺部、胃腸道和周邊的血流量的生理變化也會改變藥物的吸收，因此孕婦對藥物吸收的濃度有別於非懷孕婦女。在胃腸系統的改變包括降低胃酸生產影響藥物的解離和吸收，胃排空延遲會使緩慢吸收藥物之生物利用度提高。肝臟的變化會改變母體血清代謝藥物的生化反應。腎血流量和腎絲球濾過率分別增加 75% 和 50%，雖然如此，在臨牀上並不需要改變藥物劑量。另外值得注意的是藥物會穿過胎盤，導致胎兒畸形的處方和管理。

表一、妊娠對藥物處置的生理方面影響

藥物動力學參數	懷孕期變化
吸收	
胃排空	下降
腸道蠕動	下降
肺功能	增加
心臟輸出	增加
周邊血液循環	增加
分布	
血漿容量	增加
體內總水量	增加
血漿蛋白	下降
體脂肪	增加
代謝	
肝臟代謝	增加或下降
肝外代謝	增加或下降
血漿蛋白	下降
排泄	
腎血流量	增加
腎小球濾過率	增加
肺功能	增加
血漿蛋白	下降

美國食品與藥物管理局（F D A）訂定了懷孕時期藥物使用的分類，在懷孕前和懷孕期間必須使用藥物時，如何選擇比較安全的藥物是很重要的。^{61, 62} 美國食品與藥物管理局於 1980 年制定了一個分類藥物致畸胎作用的系統，規定必須將藥物標示『使用於孕婦之安全性』的說明，依臨床所得資料，將藥物對胎兒造成的危險性分為五類（A、B、C、D、X），其區分如下：

A 級
在良好控制下，對孕婦進行研究，證實此藥對胎兒沒有危險性。
B 級
1. 動物實驗不能證明對胎兒有危險性，但對孕婦尚未充分研究。 2. 動物實驗雖然對胎兒有不良作用，但對孕婦無法證明有危險性。
C 級
1. 動物實驗顯示對胎兒有危險性，但對孕婦尚未充分研究。 2. 對動物及婦女均無研究資料，其安全性未知。
D 級
對胎兒的危險性已有確實的證據，但在疾病已危及生命或無法以其他較安全的藥物有效控制嚴重病情時，仍可考慮使用。
X 級
無論在動物或人體研究均證實會造成胎兒異常，此藥對孕婦為禁忌，任何情況均不建議使用。

實際上，使用 A 級、X 級的藥物相對地比較少，醫師開立的藥物有 66% 落在 C 級，因此，臨床上的治療應優先選擇 A 級和 B 級，其次為 C 級用藥，假若孕婦一定需要此藥物治療否則會危及生命，才考慮 D 級藥品。多數藥品的懷孕用藥級數屬於 C，如一些鎮靜安眠藥、心臟血管用藥、精神科用藥，也就是危險性無法完全排除，應由醫師權衡利弊得失決定是否用藥。另外，美國食品與藥物管理局已公布孕婦使用各種藥物準則（表二）。^{63,64} 相關最新藥物信息請參考 FDA 網址 <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>。

表二. 孕婦及哺乳期婦女使用藥物注意事項

藥物	FDA 分類	致畸形危險**	限制/特殊注意事項
鎮痛藥			
Aspirin (阿司匹林)	C	極小	<ul style="list-style-type: none"> ● 短期使用 ● 避免第一期和第三期▲ ● 避免哺乳期使用
Acetaminophen (對乙酰氨基酚)	B	極小	<ul style="list-style-type: none"> ● 鎮痛和退燒藥時選用
Ibuprofen (布洛芬)	B/D	極小	<ul style="list-style-type: none"> ● 短期使用 ● 避免第一期和第三期▲ ● 使用時間勿大於 48-72 小時 ● 哺乳期可用 ● 長時間使用時列為 D 類藥物
Naproxen (萘普生)	B	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 短期使用 ● 避免第一期和第三期▲ ● 使用時間勿大於 48-72 小時 ● 哺乳期可用
Codeine (可待因)	C	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 哺乳期可用 ● 高劑量可能會導致母親憂鬱症或哺餵時嗜睡或嬰兒嗜睡現象
Morphine (嗎啡)	B/D	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 長期使用會發生新生兒戒斷症狀 ● 高劑量可能會導致母親憂鬱症或哺餵時嗜睡或嬰兒嗜睡現象 ● 長時間使用時列為 D 類藥物
Meperidine (哌替啶)	B/D	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 長期使用會發生新生兒戒斷症狀 ● 高劑量可能會導致母親憂鬱症或哺餵時嗜睡或嬰兒嗜睡現象 ● 長時間使用時列為 D 類藥物
抗生素			
Penicillin (盤尼西林)	A	無	<ul style="list-style-type: none"> ● 長時間使用時列為 D 類藥物
Amoxicillin (阿莫西林)	B	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 哺乳期可用
Cephalosporins (頭孢菌素)	B	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 沒有限制
Clindamycin (類克林黴素)	B	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 沒有限制
Erythromycin (紅黴素)	B	極小	<ul style="list-style-type: none"> ● 沒有限制
Tetracycline (四環素)	D	中度/牙齒染色	<ul style="list-style-type: none"> ● 沒有限制
Fluorquinolones	C	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 潛在性的母體肝臟毒性

(氟喹諾酮類)			
Clarithromycin (克拉黴素)	未確定		<ul style="list-style-type: none"> ● 懷孕時避免使用，使用後 25 星期會造成胎兒牙齒及骨頭染色
<u>麻醉劑</u>			
Lidocaine(local) 利多卡因 (局部)	B	無	<ul style="list-style-type: none"> ● 動物研究顯示，懷孕和哺乳期間使用會造成軟骨發育障礙
<u>其他</u>			
Chlorhexidine mouthrinse (漱口水)	B	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 尚未有充分證據顯示其影響，可以其他安全性高的抗生素取代
Xylitol (木糖醇)	未確定	不會	<ul style="list-style-type: none"> ● 沒有限制
			<ul style="list-style-type: none"> ● 尚未評估可能的不良影響
			<ul style="list-style-type: none"> ● 沒有不利影響可以參考

▲研究顯示於懷孕第一期使用非類固醇消炎藥(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 與先天性腹裂 (gastroschisis) 有關。在懷孕晚期持續使用可能與胎兒動脈導管閉合相關。

**致畸形風險引用致畸信息系統 (Teratogen Information System, TERIS)。

鎮痛劑

非類固醇消炎止痛藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

關於阿斯匹靈 (Aspirin) 的研究顯示，懷孕早期接觸 aspirin 不會造成致畸胎的風險，⁶⁵⁻⁶⁷ 但因 aspirin 會抑制前列腺素的合成，並延長妊娠期及產程。也會抑制血小板的功能，可能增加周產期的出血。^{68, 69} 接受 aspirin 治療的母親，對新生兒血小板功能可造成長達五天的影響。儘管小劑量的 aspirin (60-80 mg/天) 對於母親或是胎兒不會造成併發症，但較大劑量很有可能造成早產兒(c)的顱內出血。⁷⁰

Ibuprofen 是 B 類藥物，在懷孕的第一和第二期使用並未發現對於胎兒會有

影響，懷孕期間使用 Ibuprofen 若在第三期用是屬 D 類藥物，⁷¹ 可能造成羊水過少(反映在胎兒尿量減少)以及胎兒輕度動脈導管閉鎖不全。但並無直接的數據支持其與 Ibuprofen 之間的關連。根據廠商的仿單，Ketorolac 在動物實驗中，並不會對孕兔後代造成出生缺陷。但是在齒齒類動物實驗中，曾導致難產。雖然沒有經過人體實驗，但可能是因為 NSAIDs 抑制血小板的特性，對於胎兒動脈導管以及腎血管可能有類似的影響。⁷²⁻⁷⁷ 包括其他的 NSAIDs，在尚未得到更多的訊息之前，對於孕婦的使用仍須審慎的評估。

Acetaminophen 提供了類似的鎮痛效果卻沒有 NSAIDs 的消炎作用，它沒有已知的致畸胎毒性、不會抑制前列腺素的合成以及血小板的功能。在極端過量下，才會造成肝毒性。⁷⁸ 如果在懷孕期間持續的疼痛，使用 Acetaminophen 是一個安全的第一線選擇。在哺乳婦中，水楊酸因其高離子態及高蛋白結合率，較不容易進入母乳中。但由於胎兒代謝水楊酸極慢， aspirin 在短期的使用下仍需謹慎。 Ibuprofen、Naproxan、Ketorolac 也極少分泌至乳汁中。但 Indomethacin 則須避免使用在哺乳婦，臨床上曾有造成新生兒驚厥及腎毒性的病例報告。

鴉片類止痛藥

Fentanyl 是常見一種非口服止痛藥品，像所有 opioid 藥品一樣，孕婦使用可能造成新生兒的呼吸抑制，也會影響新生兒心率變異，使得產科護理人員失去一個有用的評估工具。⁷⁹⁻⁸¹ Meperidine 經歷肝臟代謝成為 normeperidine，具有很長的半衰期(18小時)，重複給藥可能造成藥物蓄積，尤其在腎功能不全的患者身上。Normeperidine 會興奮中樞造成震顫、肌痙攣、大發作等。但僅偶爾給予孕婦一次劑量，並不會累積高濃度的 normeperidine。約 30-90% 的新生兒在子宮內接觸到 heroin 或 methadone 後會產生新生兒戒斷症狀。大多數新生兒戒斷症狀發生在產後 48 小時，也有報告在 7-14 天後才開始產生戒斷症狀。在產前曾暴露在 opioid 類藥品的新生兒中，在斷奶時需要非常的緩慢(每三日減少 10% 的奶水)，以防止戒斷症狀。根據藥物動力學的資料，Opioid 藥品會分泌至乳汁中，

codeine 和 morphine 乳汁濃度等於或稍微大於母體血漿濃度。^{82, 83} Meperidine 在哺乳婦使用時，造成哺乳新生兒的神經行為憂鬱比等量的 morphine 還高。因為從嬰兒的胃腸道吸收後，opioid 藥品經過明顯的首度代謝，morphine 經過了 glucuronidation 成為無效的產物、meperidine 經歷了 N-demethylation 產生半衰期更長的 normeperidine，normeperidine 在新生兒體內蓄積會有憂鬱症或是大發作的風險。美國兒科學會認為，codeine、fentanyl、methadone、morphine 和 propoxyphene 是可以跟哺乳行為共存的，可以提供安全又有效的 opioid 止痛藥品協助大多數的產婦術後鎮痛。⁸⁴ 在一些女性中，可待因會迅速代謝成嗎啡、並透過母親哺餵過程中將嗎啡物質傳遞給嬰兒。臨牀上可以透過基因檢測判斷母親是否為「嗎啡相關藥物快速代謝者」，所以服用可待因的產婦哺餵母乳時，應該注意其嬰兒是否有嗎啡過量的跡象。如果孩子有明顯地睡眠時間增加（超過一般嬰兒睡眠時間 4 小時以上），意識不清、活動力下降、身體柔軟度過度增加或吸吮母乳時很吃力或困難，甚至出現呼吸困難的跡象時，母親應該立即與婦產科醫生聯絡。

局部麻醉劑

Lidocaine 和 bupivacaine 似乎沒有對胎兒有顯著的風險。^{85, 86} 在周產期的研究中，只有 mepivacaine 有相關的致畸胎建議。但是在這些研究中，病人的數量並不足以做出結論。在動物實驗中，使子宮內的新生兒連續的暴露在 Lidocaine 下，也不會導致先天性的畸形，但可能降低新生兒的體重。生產時如在硬膜外注射 Lidocaine 或 bupivacaine，進入乳汁的量很少，幾乎無法檢測出來，美國兒科學會認為在哺乳婦使用 Local Anesthetics 是安全的。^{87, 88}

Benzodiazepines

Benzodiazepines 是常見的抗焦慮以及失眠的藥品，在慢性疼痛的患者也可用以協助鬆弛骨骼肌。懷孕早期如果接觸到 Benzodiazepines 藥品可能提高先天

性畸形的風險，Diazepam 的使用可能伴有唇裂/腭裂以及先天腹股溝疝氣 (congenital inguinal hernia) 的危險。雖然流行病學研究並沒有證實 diazepam 會提高唇顎裂的發病率，但已證實孕婦使用 diazepam 會增加發生先天腹股溝疝氣的危險。Benzodiazepines 在使用時也存在使胎兒體溫降低、高膽紅素血症、以及呼吸抑制的風險。有兩種 Benzodiazepines 藥品已經被證實會造成畸胎。Chlordiazepoxide 已知會增加四倍先天性異常的風險，包括痙攣性雙邊麻痺，十二指腸閉鎖，先天性心臟疾病等。⁸⁹ Oxazepam 在懷孕期間使用也會造成先天性異常，包含了綜合症狀的面部畸形以及中樞神經系統的缺陷。除了致畸的風險，新生兒暴露在子宮內 Benzodiazepines 的環境下，可能在出生時產生戒斷症狀的反應。對哺乳的影響來說，嬰幼兒接受到 diazepam 的症狀包含了鎮靜和拒食。因此在哺乳期需要更加的謹慎使用 Benzodiazepines 類藥品。

抗憂鬱藥物

抗憂鬱藥品通常用於管理偏頭痛，或是長期慢性疼痛病人的情緒管理。孕婦使用 nortriptyline、imipramine 或 desipramine 會使新生兒產生戒斷症狀，包含煩躁、腹痛、呼吸急促以及尿滯留。藥物動力學數據中 nortriptyline、imipramine、desipramine 進入母乳的量約是產婦劑量的 1%。在哺乳期間使用抗憂鬱藥品的文獻中，建議 amitriptyline 、nortriptyline 、desipramine 、clomipramine 、and sertraline 為哺乳婦抗憂鬱藥品的首選。^{90, 91} Fluoxetine 也會分泌在母乳中，且有報告指出可能造成新生兒絞痛以及產生高血清濃度。產婦使用 doxepin 也已發現在新生兒血漿產生代謝物 N-desmethyl doxepin 造成呼吸抑制。美國兒科學會認為哺乳期間使用抗憂鬱藥品會造成未知的風險。

抗癲癇用藥

大多數的數據顯示孕婦使用抗癲癇藥品會產生致畸胎的風險。其中孕婦使用 phenytoin, carbamazepine 或 valproic acid 造成後代先天性缺陷的機率約為 22

5%。主要因為產婦服藥期間造成葉酸吸收不足，造成新生兒神經管缺陷，包括小頭、顱面畸型、智力缺陷。服用抗癲癇藥品的患者若考慮懷孕，應考慮在懷孕期間停止使用抗癲癇藥品，尤其在前三個月。^{92, 93} 如果繼續使用抗癲癇藥品，需要頻繁的監測血中濃度以及補充葉酸，並檢測胎兒的神經管缺陷。^{94, 95} Gabapentin 是一種相對較新的抗癲癇藥品，可用在神經性疼痛綜合症。但對於孕婦的安全性較不明確，懷孕分級為 C。哺乳期間使用抗癲癇藥品似乎不會對嬰兒有害。Phenytoin、carbamazepine 和 valproic acid 雖然少量的出現在乳汁中，但無不良反應。Gabapentin 雖會大量穿透乳汁，但嬰兒吸收卻很少，最高可達 1mg/kg/day，但臨床報告無不良反應。

麥角類生物鹼(Ergot alkaloids)

Ergotamine 對於偏頭痛發作有顯著的療效。然而，即使是小劑量的 Ergotamine 都會造成致畸胎的風險，高劑量則會造成子宮收縮甚至流產。哺乳婦應避免服用 Ergotamine，因曾有報告指出會引起嬰兒的嘔吐、腹瀉、癲癇發作，美國兒科醫學會列為禁忌使用。⁹⁶

咖啡因

血管性的頭痛常使用 Caffeine 組合治療。攝取適量的 Caffeine 並不會增加畸胎風險。^{97, 98} 哺乳婦乳汁中通常含有少於 1% 之 Caffeine 量，過多的 Caffeine 可能造成嬰兒的煩躁。⁹⁹

Sumatriptan

Sumatriptan 是一個選擇性 serotonin 作用劑，常用在治療偏頭痛。在兔子中會造成畸胎，但沒有出現在大鼠中。在人類有限的數據中並沒有表現出任何強烈的畸胎作用。¹⁰⁰ Sumatriptan 不會造成子宮收縮的作用，所以不會造成流產的副作用。在一項回溯性研究發現，124 位婦女曾在懷孕早期使用 Sumatriptan，

新生兒出生缺陷率有 4%，但此結果接近一般族群的發生率。在 FDA 懷孕分級中，Sumatriptan 為 C 級。哺乳期間使用 Sumatriptan 一直沒有一個很好的研究報告。僅有一項小型報告指出，母乳中 Sumatriptan 含量僅 0.24%的產婦劑量。又因 Sumatriptan 在嬰兒的腸胃道吸收不良，僅有 14%被胎兒攝取。雖然如此，還是建議可以避免使用藥物後 8 小時內的乳汁。

抗生素和抗菌劑

抗生素的使用原則仍以 A 級為第一線選擇用藥，這類藥物以第一、第二或第三代盤尼西林為主，如果孕婦不幸對 A 級藥物過敏或不適，則可選擇 B 級，一些危險性高的抗生素，所幸其對胎兒的影響都有特定的時期及劑量，盡量避免在可能傷及胎兒的時期使用，都可達到很好的治療效果，而不損及胎兒。如磺胺劑的使用，應避免用於最後三個月，以免胎兒膽色素增加，新生兒時期會發生嚴重的核黃疸；氯黴素可能引起胎兒循環系統衰竭或死亡。懷孕期間若有其他感染，治療的藥物應以毒性小的藥物取代，並儘量延遲到妊娠三個月後使用。牙醫常用的處方抗生素多數屬於類別 B 的藥物，除四環素和其衍生物例如多西環素 (Doxycycline) 此藥會使小孩的牙齒呈灰暗色及造成牙齒外層琺瑯質的發育不全。¹⁰¹ 因此懷孕的婦女、餵奶的母親，以及年齡少於 8 歲的小孩禁止服用此藥。此藥會經由母乳到達嬰兒體內，可能會影響新生兒骨骼及牙齒的發育，和造成嘴部真菌等微生物的感染。餵奶的母親應該停止用母乳哺乳嬰兒，美國食品與藥物管理局將此藥歸類為 D 級：D 級表示從以往研究或銷售經驗中、已有足夠證據顯示藥物會對胎兒產生危險性。

環丙沙星 (Ciprofloxacin Hydrochloride)，又稱環丙氟哌酸，為合成的第三代喹諾酮類抗菌藥物，具廣譜抗菌活性，為一殺菌劑，藥理作用於細菌 DNA 螺旋酶的 A 亞單位，抑制 DNA 的合成和複製而導致細菌死亡。根據衛福部頒發的【抗菌藥物臨床應用指導原則】指出，喹諾酮類抗菌藥應避免用於 18 歲以下未成年人，這類藥在我國上市品種繁多，使用也十分廣泛，但動物實驗表明，這類藥物

能導致兒童、青少年承重關節部位軟組織的永久性損傷，造成承重關節腔糜爛及其他骨關節病。^{102, 103} 尤其是運動員，在喹諾酮類藥物與激素共用時，危險性更大。據分析，喹諾酮類藥物引起的肌腱不良反應，可能與其能誘發肌腱膠原組織缺乏和缺血性壞死有關。極少數患者應用環丙沙星後可能出現顆粒細胞及血小板減少而嗜酸性顆粒細胞增高的現象。這種現象為時短暫，停藥後可恢復正常。長期應用環丙沙星時，個體可因血小板降得過低而有出血現象。此外，這類藥物還可能會使孩童患者出現消化系統等器官不良反應。由於沙星類藥物可以透過胎盤和滲入乳汁，因此，孕婦和哺乳期婦女服用這類藥物會禍及胎兒和嬰幼兒。

左氧氟沙星(Levofloxacin)屬於 fluoroquinolone 類之廣效抗生素，懷孕使用分類等級為 C 級，在動物實驗中並未顯示有畸胎性，但以極高劑量使用於懷孕的大鼠，顯示了胎兒體重減輕及致死率增加的結果，且具軟骨組織毒性，¹⁰⁴ 故不建議用於懷孕病人使用。此藥的藥理作用主要是能夠破壞細菌遺傳基因 DNA 複製時所須的促旋酶(DNA gyrase)、使細菌蛋白質合成過程受阻並影響細菌正常地生長和繁殖，最後導致細菌的死亡。此藥歸類為懷孕類別 C 級：C 級表示動物繁殖研究顯示藥物對胎兒有不利影響、但沒有對人類孕婦做對照組研究。根據動物實驗顯示，在正常劑量下 Levofloxacin 不至於造成胎兒畸形，然而在高劑量情況下，則有可能會造成胎兒體重下降和死亡率上升的結果。女性長期服用此藥後(通常超過 10 天以上)，可能會殺死陰道內正常寄生的細菌，造成其它真菌類或酵母菌過度的繁殖，間接地影響到陰道內微生物生態的平衡，最後引起陰道的搔癢或不正常分泌。

甲硝唑(Metronidazole)對厭氧細菌和某些寄生蟲引起的感染病有效。Metronidazole 能破壞細菌的遺傳物質，抑制核酸之合成並導致細菌死亡。此藥歸類為懷孕類別 B 級：B 級表示動物研究結果無法證實藥物會對胎兒造成傷害、但沒有足夠的對照孕婦實驗證明其安全或危險性、使用此藥一般而言是安全的。在正常劑量下，此藥造成胎兒缺陷或損傷的機會並不大。然而也有資料顯示，此藥會增加老鼠胎兒致癌的機會，尤其是懷孕前三個月的可能性最高，孕婦應該避

免服用此藥。

葡萄糖酸氯己定(Chlorhexidine Gluconate)為 B 級抗菌漱口水。B 級：動物實驗證實對胎兒無害但缺乏足夠的孕婦實驗；或動物實驗有副作用報告，但孕婦實驗無法證明對懷孕初期及後期之胎兒有害。Chlorhexidine Gluconate 可以作用在細胞膜上使細胞死亡，而使它有抗菌的功能，為口腔殺菌劑，保持長期適當的使用可以有效降低口腔中細菌，可以有效的控制牙菌斑的生長及降低牙齦炎發生的可能性。一般口腔的維護可以做輔助清潔用，但是要切記千萬不要只用漱口水清潔，這是絕對不夠的！應該是要在做好牙齒清潔後，輔以漱口水做牙齒表面的保護膜，讓牙菌斑不容易附著。另一方面的運用是在口腔手術治療後一段時間內使用，或也可運用在重病臥床的患者，由於病人無法自理口腔清潔，可以藉由漱口水做細菌的控制。不建議長時間使用，因為會造成口腔環境變化，同時抑制了口腔正常細菌的生長，容易產生好壞菌的不平衡。懷孕或哺乳的婦女目前並沒有報告指出此藥品會對胎兒造成傷害，但至於哺乳會不會影響到新生兒則為未知，如果懷孕或哺乳建議向醫師諮詢。

維他命的補充

許多孕婦擔心胎兒營養不足，會去藥局自行購買維他命或鐵劑補充。一般而言，維他命多半屬於 A 級藥物，不過使用劑量超過每日建議量時，則會變為 C 級藥物。像維他命 B6、維他命 B1、維他命 B2 屬於 A 級，但如果使用劑量超過每日建議量則為 C 級；至於維他命 C、維他命 B12 則非常特殊，在懷孕與泌乳用藥的書籍上歸類為 A 級，但在美國食品與藥物管理局的制定下屬於 C 級。^{105, 106} 總括來說，孕婦可適當補充一些營養劑，但要注意的是，千萬不要過量，否則對胎兒仍會造成傷害。懷孕時不能亂吃藥已成了孕婦須知，不擅自買藥，絕對可以避免因用錯藥所導致的畸胎。此種分類方式並未針對胎兒的生長和器官形成時機做分類，胎兒器官形成主要在前 12 週，藥物對胎兒的影響與懷孕週數、使用時間、劑量有很大的關係，以懷孕常用來做為治療止吐的維他命 B6 為例，當服用劑量

高於每日建議劑量時可能就會由 A 級變為 C 級；用於治療疼痛的止痛藥，雖有些在懷孕用藥分類列為 B 級但是在懷孕後三個月時皆不建議使用，因為可能會影響生產時的產程進行，並造成胎兒腎臟及心臟的傷害，因此如果在使用藥物上有任何的問題或是需要，還是要去請教合格的專科醫師或藥師，並不建議在未經專業人員的指示或是建議下自行購買服用，即使是營養品也建議向專業人員請教。

氟化物

氟化物處理可能需要考慮患者在懷孕早期引起的噁心和嘔吐嚴重胃逆流，這會導致牙齒琺瑯質侵蝕。^{107, 108} 在這些情況下，以氟化處理和修復，覆蓋露出的牙本質能減少損傷和敏感性。典型氟化物凝膠可引起噁心，所以應用氟化物塗抹孕婦的耐受性更好。局部氟化物的應用程序應遵循指南。在孕婦或哺乳婦的用藥安全是相當重要的，雖然身為媽媽都不願意因使用藥物而傷害到寶寶的健康，但是在需要時，藥物對於生活品質的提升是有好處的，尤其在疼痛控制方面，只要選擇得宜，用藥同時一樣能保障寶寶的健康。

治療與抗生素的使用

口腔並非無菌狀態，而許多的牙科治療(如洗牙、牙科補綴、根管治療、拔牙等)，為避免因為感染可能引發的菌血症或敗血症對胎兒的危害遠比抗生素通過胎盤對胎兒的危害大，所以必要時牙醫師仍會建議孕婦服用抗生素。抗生素的使用原則(請參考本文中表二)仍以 A 級為第一線選擇用藥，如：盤尼西林(Penicillin)為主，若孕婦對 A 級藥物過敏或不適，則可選擇 B 級抗生素，例如：阿莫西林(Amoxicillin)、頭孢菌素(Cephalosporins)或類克林黴素(Clindamycin)等抗生素，均可達到很好的治療效果，而不損及胎兒。

然而，抗生素中除了四環黴素(Tetracycline)多西環素(Doxycycline)此藥會使小孩的牙齒呈灰暗色及造成牙齒外層琺瑯質的發育不全。會影響新生兒骨骼及牙齒的發育，美國食品與藥物管理局將此藥歸類為 D 級，孕婦及餵奶的母

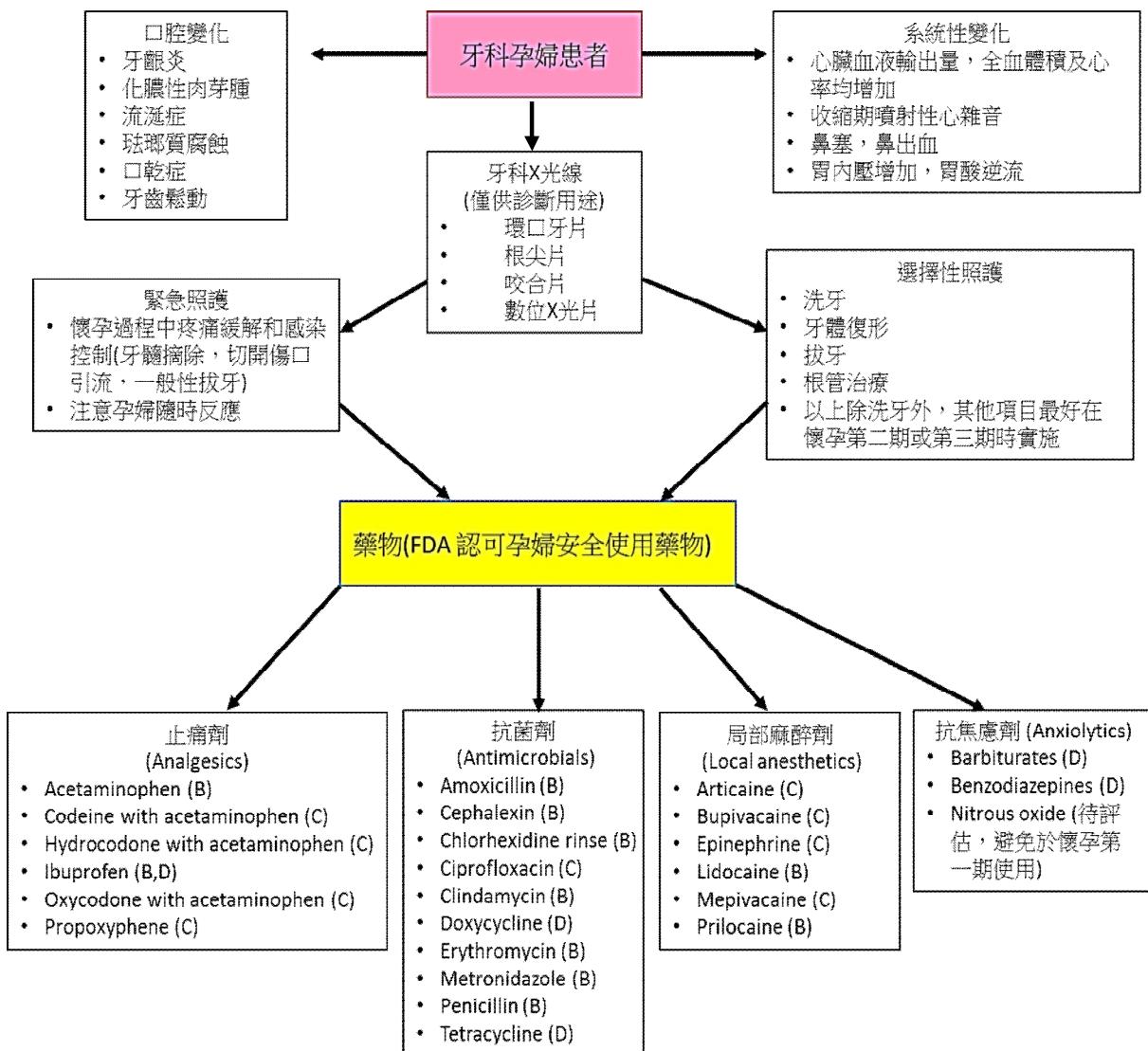
親應該停止使用；氯黴素(Chloramphenicol)可能引起胎兒循環系統衰竭或死亡；紅黴素(Erythromycin)會引發母體肝臟毒性；氟喹諾酮類(Fluorquinolones)具有軟骨毒性(chondrotoxicity)，會影響關節軟骨及生長板(growth plate)的發育，懷孕和哺乳期間使用會造成軟骨發育障礙應避免使用。

陸、結論

提供安全和有效的牙科醫療服務，對懷孕患者口腔健康照護是非常重要的。特別是懷孕的生理變化，臨床照護，放射安全防護及口腔衛生措施，藥品安全類別認知，適當的治療時間安排和急性期口腔感染的控制與管理，適當地處方用藥等都是非常重要的考慮。由於牙周疾病可能影響妊娠的結果，所以牙醫對孕婦的口腔健康的維持必須發揮積極的作用。綜合以上內容制定牙科孕婦患者診斷治療處置流程(圖六)提供臨床之參考。

總而言之，治療是同時影響著母親和胎兒的。除了婦產科會診外，牙科的治療和處置都應該依需要性而必須執行，其中最好避免藥物療法，以避免胎兒處於危險中。產婦應該於受孕前或懷孕頭三個月內完成“孕婦常規的牙齒保健及治療計劃和程序”，口腔頷面外科醫生面臨孕婦緊急或突發事件如創傷、感染和手術時不能推遲，積極治療是為了優化孕產婦的健康，並能大幅降低胎兒的風險。

牙科孕婦患者診斷治療處置流程



圖六、牙科孕婦患者診斷治療處置流程。懷孕有關的生理和其他變化，牙齒相關各種診斷、治療方法與藥物的選擇。

柒、参考文献

1. New York State Department of Health. Oral Health Care During Pregnancy and Early Childhood. Practice Guidelines. NYSDOH 2006. Albany, NY.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st ed. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001.
3. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78(2):179-190.
4. Bremme K. Haemostatic changes in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol. 2003;16:153.
5. Paldas MJ, Ku DW, Lee MJ, et al. Protein Z, Protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. J Thromb Haemost. 2005;3:497.
6. Pitkin RM, Witte DL. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. JAMA. 1979;242:2696-2698.
7. Kidd P. Th1/Th2 Balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. Altern Med Rev. 2003;8(3):223-246.
8. Lawrence HP. Salivary markers of systemic disease: Noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. J Can Dent Assoc. 2002; 68(3):170-174.
9. Duvekot JJ, Peeters LLH. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. Obstet Gynecol Surv. December 1994;49(12) Supplement:S1.
10. Rosen MA. Management of anesthesia for the pregnant surgical patient. Anesthesiology. 1999;91(4):1159-1163.
11. Bonica JJ, McDonald JS. Principles and Practices of Obstetric Analgesia and Anesthesia, 2nd ed. 2004. Williams & Wilkins: Baltimore.

12. Toppozada H, Michaeals L, Toppozada M, et al. The human respiratory nasal mucosa in pregnancy. An electron microscopic and histochemical study. *J Laryngol Otol*. 1982;96:613-626.
13. Lawrence HP. Salivary markers of systemic disease: Noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *J Can Dent Assoc*. 2002; 68(3):170-174.
14. Ali DA, et al. Dental erosion caused by silent gastroesophageal reflux disease. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(6): 734-737.
15. Hughes SC, Levinson G, Rosen MA (eds.). Schnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics, 4th ed. 2001. Lippincott Williams & Wilkins:Philadelphia.
16. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, et al. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. August 1990;163(2):505-508.
17. Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172 (2 Pt 1):642-648.
18. Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies. *Obst&GynecolSurv*. June 1998;53(6):377-382.
19. Visser W, Wallenburg HCS. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Obstet&GynecolSurv*. August 1995;50(8):571-573.
20. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *ObstetGyn*January 2003;101(1): 178-193.
21. Lindsay RS. Gestational diabetes: causes and consequences. *Brit J Diab&Vasc Dis*. 2009;9:27-31.
22. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS.

- Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care.* 2005;28:579–584.
23. M Pirie, I Cooke, G Linden, C Irwin. Dental manifestations of pregnancy. *Obstetrician & Gynaecologist.* 2007;9:1:21-26.
24. Laine MA. *Acta Odontologica Scandinavica.* October 2000;260:257-264.
25. Jensen J, Lilijmack W, Bloomquist C, The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol* 1981;52:599-602.
26. Steinberg B. Women's oral health issues. *J Calif Dent Assoc.* 2000;28:663-667.
27. Y Demir, S Demir, F Aktepe. Cutaneous lobular capillary hemangioma induced by pregnancy. *J Cutan Path.* 2004;31:77-80.
28. Rose LF, Sex hormonal imbalances, oral manifestations and dental treatment. In, Gonco RJ, Goldman HM, Cohen DW, eds, *Contemporary Periodontics.* Mosby Publishing Co, St. Louis, 221-7, 1990.
29. Moss KL JD Beck, S Offenbacher. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *J Clin Periodontol.* 2005;32:492-498.
30. Guggenheim J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(1):61-69. Guggenheim J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(1):61-69.
31. Berkowitz RJ, Acquisition and transmission of mutans streptococci. *J Cal Dent Assoc.* 2003;31(2):135-138.
32. Kuramitsu HK. Molecular genetic analysis of the virulence of oral bacterial pathogens: an historical perspective. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(5):331-344.
33. Featherstone JDB. The caries balance: contributing factors and early detection. *J Cal Dent Assoc.* 2003;31 (2):129-33.

34. Lindquist B, Emilson CG. Colonization of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* genotypes and caries development in children to mothers harboring both species. *Caries Res.* 2004;38(2):95-103.
35. Longo PL, Mattos-Graner RO, Mayer MP. Determination of mutacin activity and detection of mutA genes in *Streptococcus mutans* genotypes from caries-free and caries-active children. *Oral Microbiol Immunol.* 2003;18(3):144-149.
36. Klein MI, Florio FM, Pereira AC, Hofling JF, Goncalves RB. Longitudinal study of transmission, diversity, and stability of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* genotypes in Brazilian nursery children. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4620-4626.
37. Kowash MB, Pinfield P, Smith J., Curzon MEJ. Dental health education: effectiveness on oral health of a long-term health education programme for mothers with young children. *British Den J.* 2000;188:201 – 205.
38. Patrick DL, Shuk Yin Lee R, Nucci M, Grembowski D, Zane Jolles C, Milgrom P. Reducing oral health disparities: a focus on social and cultural determinants. *BMC Oral Health* 2006; 6(Suppl 1):S4.
39. Ly KA, Milgrom P, Rothen M. Xylitol, sweeteners, and dental caries. *Pediatr Dent.* 2006;28:154 63; discussion 192-198.
40. Isongas P, Soderling E, Pienihakkinen P, Alanen P. Occurrence of dental decay in children after maternal consumption of xylitol chewing gum, a follow-up from 0 to 5 years of age. *J Dent Res.* 2000;79:1885-1889.
41. National Council on Radiation Protection and Measurements. Recommendations on limits for exposure to ionizing radiation. Bethesda, Md. NCRP, 1987. NCRP report no. 91.
42. Katz VL. Prenatal care. In: Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, editors. Danforth's obstetrics and gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. p. 1-20.
43. Freeman JP, Brand JW. Radiation doses of commonly used dental radiographic surveys.

- Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 77(3):285–9.
44. Carlton RR, Adler AM, Burns B. Principles of radiographic imaging. 3rd ed. Clifton Park, New York: Thompson Delmar Learning; 2000. p. 158.
45. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient. 7th ed. St. Louis: CV Mosby; 2008. p. 268–278, 456.
46. Clark MS, Branick AL. Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby; 2003. p. 173–90.
47. Santos AC, Braveman FR, Finster M. Obstetric anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds.). Clinical Anesthesia, 5th ed. Philadephis: Lippincott-Raven, 2006. As cited in Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. Anesth Prog. 2008;55:124-131.
48. G Hansen, R Victor, E Engeldinger, C Schweitzer. Evaluation of the mercury exposure of dental amalgam patients by the mercury triple test. Occu Environ Med. 2004;61:535-540.
49. Sallsten G, Thoren J, BarregArd L, et al. Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings. J Dental Res. 1996;75(1):594-598.
50. Al-Salehi SK. Effects of bleaching on mercury ion release from dental amalgam. J Dent Res. 2009 Mar;88(3):239-43. PubMed PMID: 19329457.
51. Luglie PF, Campus G, Chessa G, Spano G, Capobianco G, Fadda GM, et al. 2005. Effect of amalgam fillings on the mercury concentration in human amniotic fluid. Arch Gynecol Obstet. 271(2):138-142.
52. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. Occup Environ. 1994;Med 51(1): 28-34.
53. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidylmethacrylate-based dental sealants. J Am Dent Assoc 2006; 137(3):353–62.

54. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*. 2007;24(2):139-177.
55. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, and others. Maternal periodontitis and prematurity. Part 1: Obstetric outcomes of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001;6(1):164-74.
56. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 2002; 81(1):58-63.
57. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MT, Ferguson JE, and others. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Eng J Med* 2006; 355(18):1885-94.
58. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):525-538.
59. Blackburn ST. Maternal, Fetal and Neonatal Physiology: A Clinical Perspective, 3rd ed. 2007. Saunders Elsevier: St. Louis.
60. Kozer E, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Dec;187(6):1623-30.
61. Moore PA. Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc* 1998;129(9):1281-6.
62. Morgan MA, Cragan JD, Golderberg RL, Rasmussen SA, Schulkin J. Management of prescription and nonprescription drug use during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(8):813-9.
63. Creasy RK, Resnik R. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 2004.
64. US Food and Drug Administration. White Paper: FDA Update/Review of Potential Adverse

Health Risks Associated with Exposure to Mercury in Dental Amalgam. Available at: “<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DentalProducts/DentalAmalgam/ucm171117.htm#1>”. Accessed July 11, 2011.

65. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 January 29.
66. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):402-414.
67. Bakhti A, Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertens Res*. 2011;34:1116-1120.
68. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791-1798.
69. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD004659.
70. Schisterman E, Silver R, Lesher L, et al. Randomized clinical trial of preconception low dose aspirin use to improve pregnancy outcomes: EAGeR (Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction) trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1 Suppl):S352.
71. Organization of teratology Information Specialists. Ibuprofen and pregnancy. Available: www.otispregnancy.org/pdf/Ibuprofen.pdf (accessed 2008 Nov 10).
72. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991;115:165-172.

73. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1675-1679.
74. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001;286:315-321.
75. Griffin M-R, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000;151:488-496.
76. Murray MD, Brater CD, Tierney WM, et al. Ibuprofen-associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci* 1990;299:222-229.
77. Radford MG, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996;276:466-469.
78. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. *Int J Epidemiol*. 2009 Jun; 38(3):706-14.
79. Regan J, Chambers F, Gorman W, MacSullivan R. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *BJOG*. 2000;107(4):570-2.
80. Einarson A, Bozzo P, Taguchi N. Use of a fentanyl patch throughout pregnancy. *J ObstetGynaecol Can*. 2009;31(1):20.
81. Medscape Alerts. FDA warns against codeine for mothers of nursing infants. 2008 Nov 10.
82. Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(1):F59-60.
83. Reynolds EW, Riel-Romero RM, Bada HS. Neonatal abstinence syndrome and cerebral infarction following maternal codeine use during pregnancy. *ClinPediatri (Phila)* 2007;46(7):639-45.

84. Collado F, Torres LM. Association of transdermal fentanyl and oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of opioid naive patients with severe chronic non-cancer pain. *J Opioid Manag.* 2008;4(2):111–5.
85. Yagiela JA. Local anesthetics. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ, editors. *Pharmacology and therapeutics for dentistry*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 217-34.
86. Yagiela JA. Local anesthetics. In: Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. *Pain and anxiety control in dentistry*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p. 78-96.
87. Haas DA. Drugs in dentistry. In: *Compendium of pharmaceuticals and specialties (CPS)*. 37th ed. Canadian Pharmaceutical Association; 2002. p. L26-L29.
88. Haas DA, Pynn BR, Sands TD. Drug use for the pregnant or lactating patient. *Gen Dent* 2000; 48(1):54-60.
89. U.S. Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research. Cipro (Ciprofloxacin) use by pregnant and lactating women. 2008 Nov 10).
90. O'Keane V, Marsh MS; Depression during pregnancy. *BMJ.* 2007 May 12;334(7601):1003-5.
91. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, et al; Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Jun;46(6):737-46.
92. Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential. *CNS. Drugs.* 2003;17:633–40.
93. Chappell KA, Markowitz JS, Jackson CW. Is valproate pharmacotherapy associated with polycystic ovaries? *Ann Pharmacother.* 1999;33:1211–6.
94. Duboc A, Hanoteau N, Simonutti M, Rudolf G, Nehlig A, Sahel JA, et al. Vigabatrin, the GABA-transaminase inhibitor, damages cone photoreceptors in rats. *Ann Neurol.* 2004;55:695–705.

95. Panayiotopoulos CP, Agathonikou A, Sharoqi IA, Parker AP. Vigabatrin aggravates absences and absence status. *Neurology*. 1997;49:1467.
96. Morren JA, Galvez-Jimenez N. Where is dihydroergotaminemesylate in the changing landscape of migraine therapy? *Expert Opin. Pharmacother*. 2010;11(18), 3085–3093.
97. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, et al. Caffeine consumption and risk of first trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000;343:1839–45.
98. Mills JL, Holmes LB, Aarons JH, et al. Moderate caffeine use and the risk of spontaneous abortion and intrauterine growth retardation. *JAMA* 1993;269:593–7.
99. Rondó PHC, Rodrigues LC, Tomkins AM. Coffee consumption and intrauterine growth retardation in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:705–9.
100. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al; First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007 Jun 28;356(26):2675-83.
101. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997;89:524–8.
102. Koul P, Wani J, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 1995;346:307–8.
103. Schluter G. Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989;87:37S–9S.
104. Watanabe T, Fujikawa K, Harada S, Ohura K, Sasaki T, Takayama S. Reproductive toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung* 1992;43:374–7.
105. Ray, J.G. and Blom, H.J. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *Quarterly Journal of Medicine*, 2003;96, 289-295.
106. Dror, D.K. and Allen, L.H. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition Reviews*, 2008;66,

250-255.

107. Levy SM. An update on fluorides and fluorosis. *J Can Dent Assoc* 2004;69(5):286–91.
108. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on fluoride therapy. *Pediatr Dent* 2012;34(special issue):162-5.