

# УПОТРЕБА НА АНТИБИОТИЦИ КАЈ ЗДРАВИ ПАЦИЕНТИ ПРИ ХИРУРШКА ЕКСТРАКЦИЈА НА ТРЕТИ МОЛАРИ: ЗА ИЛИ ПРОТИВ?

Апостолова Г.<sup>1</sup>, Костадинова М.<sup>1</sup>, Грчев А.<sup>2</sup>, Миндова С.<sup>3</sup>

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, <sup>1</sup> Катедра за орална хирургија,

<sup>2</sup> Катедра за максилофацијална хирургија, <sup>3</sup> Катедра за болести на устата и пародонтот

Антибиотската профилакса во оралната хирургија има за цел спречување на инфекција на хируршка рана и намалување на постоперативните компликации. Изборот зависи од видот на интервенција и општата здравствена состојба на пациентот. Меѓутоа, постојат низа состојби кои придонесуваат за зголемен број на антибиотски прескрипции од страна на терапевтите како што е временски дефицит за детален преглед на пациентот, брза и погрешна дијагноза, непочитување на хируршките принципи, како и исполнување на очекувањата на пациентот за добивање на антибиотик.

Водени од наведените податоци ја поставивме и целта на овој труд, да се одреди индикација за антибиотска профилакса кај здрави пациенти при хируршка екстракција на третите молари преку нејзиното влијание врз компликациите во постоперативниот период.

Во истражувањето беа вклучени 30 пациенти со импактирани трети молари кај кои беше индицирана екстракција на истите. Испитаниците беа поделени во две групи по 15 пациенти по случаен избор. Во првата група постоперативно беше ординирана антибиотска терапија, а во втората симптоматска терапија во зависност од симптомите. За сите испитаници беше пополнет прашалник во кој беше евидентирана анамнезата и постоперативниот тек во однос на појава на болка, оток, тризмус по 24 часа и евентуална појава на инфекција по 3 постоперативни дена.

Добиените резултати не покажуваат статистичка сигнификантност во однос на постоперативната појава на болка, оток и тризмус помеѓу група-

та каде што беше ординирана антибиотска терапија и контролната група, што укажува на фактот дека рутинска употреба на антибиотска профилакса при орално-хируршка интервенција на третите молари не се препорачува во отсуство на системски знаци за инфекција. Почитувањето на основните хируршки принципи од страна на оралниот хирург е основа за намалување на постоперативните компликации.

**Клучни зборови:** антибиотска терапија, антибиотска профилакса, хируршка екстракција на третите молари, болка

Dentes impacti се многу честа оралнохируршка проблематика. Секој заб може да биде импактиран, но според литературните податоци кај третите молари тоа се случува најчесто. Доколку се постави дијагноза на импактиран заб (со клинички преглед и рендгенолошка верификација), терапевската постапка е ортодонтска, хируршко-ортодонтска (со која забот се поставува во забниот низ) или хируршка (кога одлуката е екстракција на забот).

Доколку е индицирана екстракција на импактираниот заб, интервенцијата е секогаш хируршка. Хируршката екстракција на третите молари е една од најчестите интервенции во оралната хирургија. Самиот тек на оперативната интервенција, почнува со инцизија, подигање на мукопериостално ламбо, остеотомија, по потреба сепарација на забот, негово извлекување и

сутурирање на ткивото. По оваа постапка нормално е да се очекува одреден степен на болка, едем и тризмус, што претставува нормален постоперативен тек кој погрешно се дефинира како инфекција. Друга погрешна дијагноза се однесува на појавата на алвеолит каде болката се дефинира како инфекција на раната.

Со цел да се намалат или избегнат постоперативните компликации и евентуалната појава на инфекција, многу терапевти посегнуваат кон постоперативна антибиотска профилакса во услови кога не постојат видливи знаци на инфекција.

Профилактична употреба на антибиотици во оралната хирургија е забележана кај 19% од асимптоматските полуимпактирани заби и кај 75% од импактираните заби со рекурентен перикоронитис (7). Во најголем дел 78-90% антибиотска терапија се препишува 5 дена постоперативно. Поаѓајќи од податокот дека најчести причинители на инфекција во оралната празнина се грам + коки, грам – коки како и факултативни анаероби, изборот на антибиотска терапија се движи од пеницилински деривати со бета лактамски инхибитори, до втора или трета генерација на цефалоспорини. Тие се релативно ефтини, со широк спектар на дејство и мал број несакани реакции (10).

Модерното општество е убедено во моќта на антибиотиците, затоа пациентите се чувствуваат несоодветно третирани ако не добијат антибиотска терапија по хируршка екстракција на импактиран заб. Меѓутоа, исполнувањето на барањата на пациентот нема медицинска оправданост, согласно податоците дека не се добиваат сигнификантни промени во постоперативниот тек при антибиотска профилакса кај здрави пациенти (11).

Антибиотската злоупотреба во неоправдани случаи води до загрижувачки пораст на бактериската резистентност, пораст на алергиските реакции и интеракции со лекови и предизвикува дисбаланс во гастроинтестиналната флора.

Земајќи ги во предвид наведените податоци, а со цел да дојдеме до сопствени сознанија за оправданоста на антибиотската профилакса во постоперативниот период, ја поставивме и целта на овој труд, да се одреди влијанието на

ординираната антибиотска профилакса кај здрави пациенти врз појавата и тежината на постоперативните компликации: едем, болка и тризмус по 24 часа, како и појавата на инфекција по третиот постоперативен ден

## Материјал и метод

За реализација на поставената цел во истражувањето беа вклучени 30 здрави пациенти со импактирани трети молари. Со анамнеза, клинички преглед и рендгенолошка анализа беше потврдена дијагнозата и поставена индикација за екстракција на истите. Кај сите испитаници преку анамнезата беше исклучено постоење на хронично системско заболување или друг вид на имунолошко компромитирачка состојба. Испитаниците, по случаен избор, беа поделени во две групи по 15 пациенти. Во двете групи беше изведена хируршка екстракција на третите молари со апликација на анестетик Lidocain adrenalin 2% во вид на инфилтративна мандибуларна или тубер анестезија. Стандардната хируршка постапка се состоеше од хируршка инцизија со скалпел, подигање на мукопериостално ламбо, остеотомија, извлекување на забот (по потреба и негова сепарација), длабоко испирање на раната, постава на сутура и површинска хемостаза. Сите пациенти беа советувани да се придржуваат до стандардниот постоперативен протокол: апликација на локални ладни облоги, конзумирање течна и ладна храна и аналгетици по потреба. Во првата испитувана група беше ординирана антибиотска терапија, Amoxicillin 500 mg, per os на 8 часа во траење од 5 постоперативни дена. Во втората група не беше аплицирана антибиотска терапија (контролна група). За сите испитаници беше пополнет прашалник во кој беше евидентиран постоперативниот тек во однос на појава и интензитет на болка, едем и тризмус по 24 часа, како и евентуална појава на инфекција по 3 постоперативни дена. Кај сите пациенти сутурите беа отстранети по 7 дена.

Добиените резултати беа статистички обработени во програмот STATISTICA 7.1 со примена на проценти на структура, мерки на централна тенденција, Pearson Chi-square и Spearman Rank Order correlation(R).

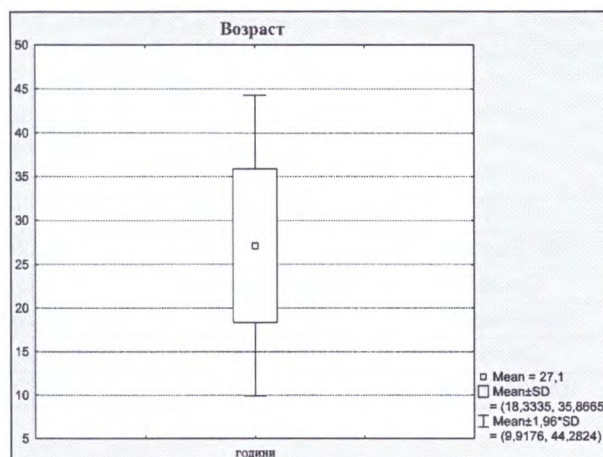
## Резултати

Во нашиот истражувачки примерок, 9 испитаници беа од машки пол, а 21 од женски пол. Корелацијата помеѓу полот и појавата на секоја постоперативна компликација поединечно не покажува статистичка значајност.

Возраста на пациентите во истражувачкиот примерок се движи од 16-62 години, со средна вредност  $27,10 \pm 8,77$  години (графикон 1). Корелацијата помеѓу возраста и појавата на едем и болка во постоперативниот период не покажува статистичка значајност. Единствено кај појавата на тризмус постои слаба и незначителна поврзаност ( $R=0,15$   $p>0,05$ ), односно со зголемување на возраста појавата на тризмус се намалува.

Табела 1 претставува приказ на дистрибуцијата на податоци во однос на ординираната антибиотска профилакса и појавата односно големината (тежината) на постоперативниот едем.

Кај 15 испитаници (50%) постоперативно не беше ординирана антибиотска профилакса.



Графикон 1. Дистрибуција на пациентите во однос на возраста

Резултатите по 24 часа прикажуваат појава на слаб едем кај 8 испитаници (26,67%), кај 2 испитаници (6,67%) регистрирана е појава на среден едем, кај 2 (6,67%) голем едем, а кај 3 испитаници (10,00%) не е регистриран едем по 24 часа.

ТАБЕЛА 1. ПРИКАЗ НА PEARSON CHI-SQUARE ВО ОДНОС НА ОРДИНИРАНАТА АНТИБИОТСКА ПРОФИЛАКСА И ПОСТОПЕРАТИВНАТА ПОЈАВА НА ЕДЕМ ПО 24 ЧАСА

Pearson Chi-square: 3,29, df=3, p=,35					
терапија	едем по 24 часа нема	едем по 24 часа слаб	едем по 24 часа среден	едем по 24 часа голем	Row Totals
Count Без антибиотик	3	8	2	2	15
Total Percent	10,00%	26,67%	6,67%	6,67%	50,00%
Count Со антибиотик	1	6	6	2	15
Total Percent	3,33%	20,00%	20,00%	6,67%	50,00%
Count All Grps	4	14	8	4	30
Total Percent	13,33%	46,67%	26,67%	13,33%	

ТАБЕЛА 2. ПРИКАЗ НА PEARSON CHI-SQUARE ВО ОДНОС НА ОРДИНИРАНАТА АНТИБИОТСКА ПРОФИЛАКСА И ПОСТОПЕРАТИВНАТА ПОЈАВА НА БОЛКА ПО 24 ЧАСА

Pearson Chi-square: 6,20, df=3, p=,10					
терапија	болка по 24 часа нема	болка по 24 часа слаба	болка по 24 часа умерена	болка по 24 часа силна	Row Totals
Count Без антибиотик	8	6	1	0	15
Total Percent	26,67%	20,00%	3,33%	0,00%	50,00%
Count Со антибиотик	2	9	3	1	15
Total Percent	6,67%	30,00%	10,00%	3,33%	50,00%
Count All Grps	10	15	4	1	30
Total Percent	33,33%	50,00%	13,33%	3,33%	

**ТАБЕЛА 3. ПРИКАЗ НА PEARSON CHI-SQUARE ВО ОДНОС НА ОРДИНИРАНАТА АНТИБИОТСКА ПРОФИЛАКСА И ПОСТОПЕРАТИВНАТА ПОЈАВА НА ТРИЗМУС ПО 24 ЧАСА**

Pearson Chi-square: 1,25, df=2, p=,54					
терапија	тризмус по 24 часа нема	тризмус по 24 часа прв степен	тризмус по 24 часа втор степен	Row Totals	
Count	9	5	1	15	
Total Percent	30,00%	16,67%	3,33%	50,00%	
Count	7	5	3	15	
Total Percent	23,33%	16,67%	10,00%	50,00%	
Count	All Grps	16	10	4	30
Total Percent		53,33%	33,33%	13,33%	

**ТАБЕЛА 3. ПРИКАЗ НА PEARSON CHI-SQUARE ВО ОДНОС НА ОРДИНИРАНАТА АНТИБИОТСКА ПРОФИЛАКСА И ПОСТОПЕРАТИВНАТА ПОЈАВА НА ИНФЕКЦИЈА ПО 3 ПОСТОПЕРАТИВНИ ДЕНА**

Pearson Chi-square: ,83, df=1, p=,36				
терапија	Инфекција отсутна	Инфекција присутна	Row Totals	
Count	11	4	15	
Total Percent	36,67%	13,33%	50,00%	
Count	13	2	15	
Total Percent	43,33%	6,67%	50,00%	
Count	All Grps	24	6	30
Total Percent		80,00%	20,00%	

Од 15 испитаници (50%) кај кои постоперативно беше ординиран антибиотик, 6 (20%) имаат слаб едем, 6(20%) среден едем, 2(6,67%) голем едем, а кај 1 испитаник (3,33%) нема појава на едем.

За  $\chi^2=3,29$  и  $p>0,05$ ( $p=0,35$ ) во горе прикажаната дистрибуција нема значајна разлика.

На табела 2 прикажана е дистрибуција на податоци кои се однесуваат на ординираната антибиотска профилакса како и на појавата, односно силината на постоперативната болка.

Кај 15 испитаници од испитуваната група, 9 (30%) имаат слаба болка, 3(10%) умерена болка, 1 испитаник (3,33%) силна болка, а кај 2 испитаници (6,67%) нема појава на болка.

Резултатите по 24 часа во контролната група прикажуваат појава на слаба болка кај 6 испитаници (20,00%), кај 1 испитаник (3,33%)

регистрирана е појава на умерена болка, кај ниеден испитаник (0,00%) не е регистрирана силна болка, а кај 8 испитаници (26,67%) не е регистрирана болка по 24 часа.

За  $\chi^2=6,20$  и  $p>0,05$ ( $p=0,10$ ) во прикажаната дистрибуција нема значајна разлика.

На табела 3 прикажана е дистрибуција на податоци кои се однесуваат на ординираната антибиотска профилакса и појавата и степенот на постоперативниот тризмус.

Од 15 испитаници во испитуваната група, 5 (16,67%) имаат тризмус од прв степен, 3 (10%) тризмус од втор степен, а кај 7 испитаници (23,33%) нема појава на тризмус.

Резултатите по 24 часа во контролната група прикажуваат појава на тризмус од прв степен кај 5 испитаници (16,67%), кај 1 испитаник (3,33%) регистриран е тризмус од втор степен, а кај 9 испитаници (30,00%) не е регистрирана појава на тризмус по 24 часа.

За  $\chi^2=1,25$  и  $p>0,05$ ( $p=0,54$ ) во прикажаната дистрибуција нема значајна разлика.

На табела 4 прикажана е дистрибуција на податоци кои се однесуваат на ординираната антибиотска профилакса како и на појавата на инфекција по три постоперативни дена.

Од 15 испитаници во испитуваната група само кај 2 испитаници (6,67%) е забележано присуство на инфекција локално, а кај 13 (43,33%) нема појава на локална инфекција.

Резултатите по 3 постоперативни дена во контролната група прикажуваат појава на инфекција кај 4 испитаници (13,33%), додека кај 11 испитаници (30,00%) нема појава на инфекција.

За  $\chi^2=0,83$  и  $p>0,05$  ( $p=0,36$ ) во прикажаната дистрибуција нема значајна разлика.

## Дискусија

Постоперативната антибиотска профилакса се повеќе станува тема на клиничките студии (8,10) со што добиените резултати се спротивставуваат на поединечните мислења.

Во текот на секоја оралнохируршка интервенција настанува траума на ткивото од направената инцизија, елевацијата на мукопериостално ламбо, поспката на остеотомија и сутурирање.

Постоперативниот едем се јавува како резултат на екстравазација на течност од страна на трауматизираните ткива заради деструкција или опструкција на лимфните садови што резултира со прекин во лимфниот проток и ткивна акумулација. Бледа, затегната и мазна кожа е она што го разликува трауматскиот од воспалителен едем кога кожата е топла и хиперемична. Трауматски едем се третира симптоматски, со апликација на екстраорални ладни облоги веднаш по завршувањето на оралнохируршката процедура. Во нашето истражување не добивме значајна разлика помеѓу групата третирана симптоматски и групата со ординирана превентивна антибиотска терапија што е согласно со наодите на Fragiskos (4), а спротивно на наодите на Hill (6) каде е прикажана сигнификантна редуција на постоперативната инфекција при антибиотска профилакса во постоперативниот период. Правилна хируршка техника помага за редуцирање на постоперативните компликации. Примената на основните хируршки принципи во склад со искуството на операторот (со што се скратува времето потребно за изведување на интервенцијата) претставуваат основа за намалување на трауматскиот едем.

Појавата на болка по извршената интервенција е честа компликација и се јавува веднаш по престанок на дејството на анестезијата и го достигнува својот максимум во првите 12 часа. Најчеста причина за болка е локалната ткивна траума. Пациентите мора да имаат реални очекувања во однос на појавата на болка заради избег-

нување на психолошкиот момент на изненадување.

Бројни студии (12,13,14) ја проследуваат постоперативната болка и не прикажуваат сигнификантни разлики во постоперативниот тек кај испитуваната група со ординиран антибиотик и контролната група со симптоматска терапија, што е во согласност со резултатите добиени во нашето истражување. Наспроти ова бројни автори препорачуваат примена на аналгетици пред почетокот на интервенцијата со што се блокираат рецепторите за болка пред почетокот на хируршката траума (9). Според Petterson, најголемо влијание врз појавата на постоперативната болка има должината на интервенцијата, што е уште една потврда за потребното искуство на операторот.

Тризмусот како компликација најчесто се јавува по хируршка екстаркција на мандибуларни трети молари. Се карактеризира со рестрикција во отварањето на устата заради спазам на масикаторните мускули што се должи на повреда на *m.pterygoideus medialis* предизвикана од траума со иглата при апликација на мандибуларна анестезија или поради замор на мускулатурата при долги и тешки хируршки процедури. Доколку се исклучи инфекцијата како причина за појавата на тризмус, терапијата е симптоматска (аналгетици, затоплување, вежби за отворање). Резултатите од нашето истражување не укажуваат на редуцирање на оваа компликација во групата која примила антибиотска терапија што е согласно со наодите на (3,11) и ни дава за право да ја коментираме несоодветната антибиотска терапија при компликации од трауматски карактер. Според Petterson (9) постои силна корелација помеѓу постоперативната болка и тризмусот што укажува на фактот дека болката е основна причина за ограничено отварање на устата по хируршка екстаркција на третите молари.

Наспроти појавата на едем, болка и тризмус кои се вообичаени компликации по оралнохируршка интервенција, појавата на инфекција на хируршката рана е невообичаена компликација. Инфекцијата која се јавува во првата постоперативна недела има инциденца од 0,5-1% што е минимален ризик кој не треба да се превенира со антибиотска терапија (2).

Оралнохируршките интервенции се класифицираат во две групи во зависност од присуството или отсуство на микроорганизми во оперативното поле:

1. Хируршки интервенции со отсуство на микроорганизми: импактирани заби, егзостози, одонтогени тумори, епулис, кортикотомија, графтирање

2. Хируршки интервенции со присуство на микроорганизми: трети молари со перикоронитис, инфламрани цисти, грануломи, отворени фрактури

Терапискиот постоперативен пристап се дефинира во зависност од тоа на која група на интервенции припаѓа оралнохируршката интервенција.

Мерките за контрола на инфекцијата започнуваат од почетокот на интервенцијата и применетата хируршката техника (асептична, прецизна инцизија, мукопериостално ламбо без кинење на мукозата, постојано ладење на оперативното поле и чистење на дебрисот, постојана аспирација, внимателна хемостаза). Предоперативната употреба на антисептици во оралната празнина (betadine, chlorhexidine) исто така може да ги намали компликациите предизвикани од хируршката траума. Понатаму мора да се потенцира и важноста на исхраната во постоперативниот период (внес на храна и течности со соодветна конзистенција и температура), како и плакнењето на раната 24 часа по интервенцијата.

Бројни автори (2,5,7) ја поддржуваат теоријата за намалување на постоперативниот морбидитет со предоперативна антибиотска профилакса. Обајснувањето лежи во податокот дека постигнатите серумски концентрации на лекот влијаат на транзиторната бактериемија која се јавува во моментот на инцизија на оралната мукоза. Според Salmeron-Escobar (11), оправданоста на оваа постапка се поврзува со типот на интервенција (асимптоматска импакција), која според авторот припаѓа во втората група, интервенции со чиста контаминирана рана.

Во нашето истражување појава на локална инфекција забележавме кај 2 пациенти во група-

та со антибиотик и кај 4 пациенти во контролната група што не е статистички значајно и води кон податокот за неоправдана злоупотреба на антибиотиците во стоматологијата согласно наодите на (13,15,16). Антибиотската злоупотреба во неоправдани случаи води до загрижувачки пораст на бактериската резистентност, пораст на алергиските реакции и интеракции со лекови и предизвикува дисбаланс во гастроинтестиналната флора.

При пополнување на прашалник во однос на очекувањето на пациентот да добие антибиотска терапија, 87% од пациентите се изјасниле позитивно за антибиотска терапија во случаи на елевација на мукопериостално ламбо. Наспроти пациентите, кога се изведува оперативна интервенција со остеомија, 87-100% од лекарите препишуваат антибиотска терапија (per os по оперативната интервенција во траење од 2-8 дена) (2).

Во најновиот АНА (American heart association) протокол за антибиотска профилакса во стоматологијата, релативно малку состојби претставуваат вистинска индикација за терапија, што укажува на податок дека значаен процент од антибиотиците во стоматологијата се препишуваат непотребно (1,6).

Од добиените резултати во истражувањето и компаративната анализа со литературните податоци може да заклучиме дека во постоперативниот период клучен фактор е правилно дијагностицирање на постоперативната компликација, дали се работи за инфекција или компликација со трауматско потекло. Сите компликации од трауматски карактер се третираат симптоматски без ординирање на антибиотска терапија. Кога се изведува оралнохируршка интервенција на асимптоматски трети молари кај здрави пациенти, не е потребна антибиотска профилакса. Исклучок се случаите кога според текот на оперативната интервенција операторот одлучува за промена на протоколот. Хируршките ризик фактори кои можат да придонесат за потреба од антибиотска терапија не се опфатени во ова истражување.

## ANTIBIOTIC THERAPY IN HEALTHY PATIENTS DURING THIRD MOLAR SURGERY: USE OR ABUSE

Apostolova G., Kostadinova M., Grčev A.,  
Mindova S.

### Summary

Antibiotic prophylaxis in oral surgery aimed to prevent surgical wound infection and reduce postoperative complications. The choice depends on the type of intervention and overall health of the patient. However, there are many conditions that contribute to the increased number of antibiotic prescriptions by therapists as time deficit for a detailed examination of the patient, rapid diagnosis and faulty, disrespecting of surgical principles, and meeting the expectations of the patient receiving the antibiotic.

The aim of the study is to determine the indication for antibiotic therapy during surgical extraction of third molars in healthy patients.

The research involved 30 healthy patients with impacted third molars indicated for extraction. Patients were divided into two groups and antibiotic therapy was prescribed in only one group.

The obtained results show no statistical significance regarding the occurrence of postoperative pain and swelling between the group where we prescribed antibiotics and the control group.

Routine use of antibiotic prophylaxis in third molar surgery is not recommended in the absence of systemic signs of infection. Respecting of basic surgical principles by the oral surgeon is the basis for reduction of postoperative complications.

**Key words:** antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis, third molar surgery, pain, swelling

### Литература

1. Barker KF. Antibiotic resistance: a current perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:109-24.
2. Benediktsdottir IS et al. Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97:438-46.
3. Chiapasco M., De Cicco L., Marrone G. Side effects and complications associated with third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:412-20.
4. Fragiskos D., Oral surgery. Berlin: Springer-Verlag, 2007.
5. Harris R., Kelly MA. Antibiotic prophylaxis of the dental patient. *Gen Dent* 1990;38:212-5 (ab 9-4)
6. Hill M. No benefit from prophylactic antibiotics in third molar surgery. *Evidence-Based Dentistry* 2005; 6:10-2.
7. Lockhart PB., Loven B., Brennan MT., Fox PC The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 2007;138(4):458-474.
8. Martin MV., Kanatas AN., Hardy P. Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. *British Dental Journal* 2005;198:327-330.
9. Peterson L. Peterson's principles of Oral and Maxillofacial surgery, BCDecker Inc Hamilton, London 2004.
10. Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery — a necessity? *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:3–8.
11. Salmeron-Escobar JI., Velasco AF. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E292-6.
12. Sancho-Puchades M., et al. Analysis of the antibiotic prophylaxis prescribed by Spanish oral surgeons. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal.* 2009 Oct1;14(10):e533-7.
13. Schwartz AB., Larson EI. Antibiotic prophylaxis and postoperative complications after tooth extraction and implant placement: A review of the literature. *Journal of dentistry* 2007;35:881-8 (ab 13)
14. Siddigi A., Morkel JA., Zafar S. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(2):107-14.
15. Smith A., Bagg J. An update on antimicrobial chemotherapy: antimicrobial resistance and the oral cavity. *Dental Update* 1998;25:230-4.
16. Tong DC., Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: A review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* 2000;131(3):366-374.