

Maturogeneze

Část 2. Výplachové protokoly, medikace uvnitř kanálku

(Přehledový článek)

Maturogenesis Part 2. Irrigation Protocols, Intracanal Medication

(Review)

PRAKTICKÉ
ZUBNÍ
LÉKAŘSTVÍ,
ročník 64,
2016, 2,
s. 19-24

Žižka R.^{1,2}, Šedý J.^{3,4}, Škrdlant J.², Anděl T.⁵, Němcová N.¹

¹Klinika zubního lékařství LF UP a FN, Olomouc

²Studio 32, soukromá zubní klinika, Praha

³Ústav normální anatomie LF UP, Olomouc

⁴Privátní stomatologická praxe, Praha

⁵Lékárna FN, Olomouc

SOUHRN

Předmět sdělení: Dezinfekce kořenového systému je jedním z nejdůležitějších kroků při ošetřování metodou maturogeneze. Při nedokonalé dezinfekci systému kořenových kanálků se úspěšnost ošetření snižuje, a naopak při příliš radikální dezinfekci je méně pravděpodobná tvorba nových tvrdých tkání.

V druhé části přehledového sdělení se zabýváme bakteriální kontaminací kořenového systému a možnostmi jeho dekontaminace. Jsou rozebrány jednotlivé klinicky využívané výplachové roztoky z hlediska dezinfekčního působení, ale i z pohledu translační medicíny. Dále se zabýváme možnými medikacemi uvnitř systému kořenových kanálků, včetně.

Klíčová slova: *maturogeneze – revaskularizace – regenerativní endodontický postup – chlornan sodný – kyselina ethylendiamintetraoctová – chlorhexidin – trojantibiotická pasta – hydroxid vápenatý*

SUMMARY

Objectives: Disinfection of the root canal system is one of the most important steps in revascularization treatment. If the disinfection of root canal system is inadequate, the success rate is decreased. On the other hand if the disinfection of root canal system is too aggressive, the probability of new hard tissue on the root canal walls is less probable. In this second article, bacterial contamination of root canal system and its decontamination are considered. Particular irrigation solutions are analysed from both their antimicrobial activity as well as translational medicine. Furthermore, possible intracanal medications, including suggestion of the new triple antibiotic paste are explored.

KEYWORDS: *maturogenesis – revascularization – regenerative endodontic procedure – hypochlorite – ethylenediaminetetraacetic acid – chlorhexidin – triple antibiotic paste – calcium hydroxide*

Prakt. zub. lék., roč. 64, 2016, č. 2, s. 19-24

ÚVOD A CÍLE

Maturogenezi jako léčebnou modalitu zvažujeme v případech, kdy došlo ke zničení dřeně v důsledku traumatu a následné bakteriální invaze, nebo v důsledku iritace metabolity bakterií. Jedním z cílů endodontického ošetření zubů s infikovanou zubní dřenou je eliminace nebo výrazná redukce množství bakterií pod kritickou mez. Při terapii nekrotických zubů s nedokončeným vývojem kořene se nedá v plné míře uplatnit koncept chemicko-mechanické preparace (angl. cleaning and shaping), ale zároveň se předpokládá, že úroveň dezinfekce kořenového systému by měla být vyšší než u klasického endodontického ošetření. Mechanická preparace stěny kořenového kanálku je omezena či není prováděna vůbec kvůli riziku oslabení zbývajících tvrdých zubních tkání, jež jsou nezbytné pro zachování zubu v dutině ústní. Vzhledem k velikosti dřevné dutiny a prostornosti kořenového systému je možná adekvátní dezinfekce kořenového systému ihned po provedení trepanace a úpravy stěn přístupové kavity, aby byl přehledný celý systém kořenových kanálků, tj. zhotovení sekundárního přístupového otvoru. Od ošetření metodou maturogeneze očekáváme reparaci či částečnou regeneraci pulpy, pro kterou je nezbytné sterilní prostředí v kořenovém systému zubu. Někdy však nejsme schopni vzhledem k rozsáhlosti infekce dosáhnout takového prostředí pouze výplachovými roztoky. Následně se proto přikláníme k použití medikace uvnitř kanálku, a to k dnes již klasické aplikaci $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ve vodní suspenzi nebo k různým kombinacím lokálně aplikovaných antibiotik podle konceptu tkáňové regenerace sterilizací léze (angl. lesion sterilization tissue repair, LSTR).

BAKTERIÁLNÍ SPEKTRUM

Dřeň vitálního zubu má přirozené obranné mechanismy, které ji činí odolnou vůči mikrobiální infekci. Pokud z různých příčin dojde k nekróze zubu, může dojít k rychlé bakteriální kontaminaci endodontu. Je známo, že bakterie proniklé do kořenového systému vytvářejí biofilm nejen na stěnách kořenových kanálků, ale i na všech anatomických výchlípkách kořenového systému včetně dentinových tubulů. In vivo bylo zjištěno, že mikrobiální spektrum v infikovaných kořenových systémech zubů s neukončeným vývojem kořene je podobný mikrobiálnímu spektru primárně infikovaných kořenových systémů zubů s ukončeným vývojem kořene [22]. Tyto mikroorganismy se uplatňují v časných stádiích invaze do dřeně (většinou přes kazivou lézi), nebo přicházejí až následně a využí-

vají změny prostředí po nekróze zubní dřeně. Jedná se především o anaerobní gramnegativní kmeny (např. *Fusobacterium*, *Dialister*, *Porphyromonas*), nebo kmeny grampozitivní (např. *Parvimonas*, *Filifactor*, *Pseudoramibacter*).

VÝPLACHOVÝ PROTOKOL

V endodoncii se využívá nesčetné množství výplachových roztoků s různým cílem. V následujících odstavcích se zaměříme pouze na výplachové roztoky, jejichž klinické využití při maturogenezi bylo popsáno.

Chlornan sodný

V naprosté většině publikovaných kazuistik byl chlornan sodný použit jako hlavní výplachový roztok [17].

- Antimikrobiální působení – je velmi dobře zdokumentováno nesčetnými in vitro i in vivo pokusy [20]. Při koncentraci chlornanu sodného nad 1 % se antimikrobiální působení zvyšuje jen nepatrně.
- Působení proti biofilmu – úzce souvisí s proteolytickými vlastnostmi chlornanu sodného na extracelulární matrix biofilmu. Čím je koncentrace chlornanu vyšší, tím rychleji dochází k rozpouštění tkání. Zdá se, že chlornan sodný je jediný momentálně rozšířený výplachový roztok, který má schopnost rozrušit, popřípadě odstranit mikrobiální biofilm z infikovaných kořenových kanálků [20].
- Klinicky použité koncentrace – jedná se především o empiricky využití koncentrace chlornanu podle zvyklosti pracoviště nebo podle předchozích kazuistik. Nejčastěji se využívá koncentrace 5,25% [2]; 2,5%, 5%, a poté, spíše výjimečně, 6% [24,31], 1,25% [32], 3% [13] nebo 1% [33].
- Koncentrace z pohledu molekulární biologie – zdá se být výhodnější využívat spíše nižší koncentrace chlornanu sodného pro potlačení jeho proteolytických vlastností. Bylo prokázáno, že při použití chlornanu sodného na dentin v 5–6% koncentraci nedochází k diferenciaci SHED (Stem Cells From Human Exfoliated Deciduous Teeth) a DPSC (Dental Pulp Stem Cells) odontoblastům podobné buňky, a to jak in vitro [5], tak in vivo [5, 8]. Vzhledem k tomu, že tento negativní efekt přetrvává i dlouho poté, co je chlornan odstraněn, dá se předpokládat jak přímé, tak nepřímé cytotoxické působení. Přímý negativní efekt reziduálním chlornanem sodným v dentinových tubulech se zdá nepravděpodobný, protože neutralizace pomocí thiosulfátu sodného neměla žádný efekt na přežití a diferenciaci SCAP (Stem Cells From the Apical Papilla) [17]. Celkově se zdá, že chlornan sodný způsobuje menší přežití

kmenových buněk v důsledku alterace chemického složení dentinu včetně denaturace inkorporovaných tkáňových faktorů a kolagenních vláken, které slouží k uchycení kmenových buněk [7]. Je nutné ale zdůraznit, že při použití chlornanu sodného o jednoprocenní koncentraci nedochází k žádné signifikantní změně ve složení dentinu nebo jeho mechanických vlastností [16].

Ethylendiamintetraoctová kyselina (EDTA)

Jedná se o chelační činidlo, které se spolu s chlornanem sodným využívá v rámci klasických výplachových protokolů k odstranění sprašné vrstvičky (angl. smear layer) a otevření dentinových tubulů, což vede k lepší dezinfekci kořenového systému.

- Antimikrobiální působení – samotná EDTA má slabé antimikrobiální působení oproti jiným dezinfekčním roztokům využívaným při klasickém endodontickém ošetření. Mezi chelačními činidly používanými v rámci výplachových protokolů se jedná o neúčinnější antimikrobiální agens.
- Funkce z pohledu molekulární biologie – působením EDTA dochází k narušování anorganické složky tvrdých zubních tkání, a tedy i k obnažování kolagenních vláken a mezi nimi inkorporovaných tkáňových faktorů z období dentinogeneze. Při tomto působení velmi záleží na době působení [8]. Dalším pozitivním vlivem je inaktivace působení chlornanu sodného [10]. Všechny tyto vlastnosti EDTA vedou k lepší adhezi SCAP k dentinu a jejich zvýšenému přežívání [17, 35].

Chlorhexidin

Je to syntetická kationtová molekula biguanidu, která je hydrofobní. Aby molekula chlorhexidinu byla rozpustná ve vodě, vyrábí se ve formě chlorhexidin diglukonátu.

- Antimikrobiální působení – chlorhexidin reaguje s fosfolipidy a lipopolysacharidy bakteriální stěny, čímž následně narušuje osmotickou rovnováhu. Tímto mechanismem působí na celou řadu gram-pozitivních i gramnegativních bakterií včetně nejčastějších endodontických patogenů. Při použití stejných koncentrací chlorhexidinu a chlornanu sodného se jeví jako stejně účinné na bakterie v planktonické formě [21]. Toto antimikrobiální působení je prodlouženo díky schopnosti chlorhexidinu se vázat na dentin až na 12 týdnů [26]. Nicméně jeho působením není možné biofilm rozrušit, nebo dokonce odstranit; v malém množství na něj však působí antibakteriálně. Největší nevýhodou chlorhexidinu je jeho neschopnost rozpouštět měkké tkáně.
- Funkce z pohledu molekulární biologie – největší roli z pohledu molekulární biologie hraje schop-

nost chlorhexidinu vázat se na obnažená kolagenní vlákna dentinové matrix. Nejenže touto vazbou dochází k inaktivaci antimikrobiálního působení chlorhexidinu [23], ale také znemožňuje adhezenci SCAP k dentinu [35], což vede k minimálnímu přežití SCAP, i když je chlorhexidin jedním z nejméně toxických antiseptik.

Fyziologický roztok

Je doporučen Americkou endodontickou asociací jako závěrečný výplach po aplikaci EDTA, aby její zbytky byly dostatečně vyplaveny.

MEDIKACE UVNITŘ KANÁLKU

Antibiotika

Jejich využití při maturogenezi vychází z konceptu tkáňové regenerace sterilizací léze, která byla vyvinuta v Japonsku na přelomu 80. a 90. let. Tato technika byla vytvořena k ošetření dočasných zubů s infikovanými kořenovými kanálky. Po výplachu a aplikaci kombinací antibiotik došlo v naprosté většině případů k vymizení klinických příznaků a zahojení periapikálního nálezu. Směs antibiotik je zaměřena především na obligátní anaeroby, kteří tvoří naprostou většinu druhů izolovaných z kariézních lézí, infikovaného kořenového dentinu a z ne-exponované dřene, kam bakterie penetrovaly přes dentinové tubuly. In vitro studii se zjistilo [11, 29], že při využití kombinací různých antibiotik je možno dosáhnout výrazného snížení bakterií v kořenovém systému i při mnohem menších koncentracích antibiotik než při využití pouze jednoho druhu.

- **Minocyklin** – patří do skupiny tetracyklinů. Je součástí klasické Hoshinovy trojkombinace (3Mix), která bohužel není touto dobou registrována Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Jeho nevýhodou je zbarvení zubů, do kterých byl aplikován, což vedlo ke snaze ho nahradit nebo vyloučit. Byla vyvinuta i technika k prevenci zbarvení pomocí adhezivních systémů, která bude popsána v další části této práce. Z našeho pohledu se dá využít u nás registrovaný doxycyklin jako plnohodnotná náhrada minocyklinu v 3Mix.

- **Metronidazol** – patří do skupiny nitroimidazolů. Již v 70. letech dvacátého století se zjistilo, že metronidazol má velmi široké spektrum použití proti orálním obligátním anaerobům a proti kultivovaným bakteriím z primárně infikovaných kořenových kanálků. Již při koncentraci 10 µg/l dochází k eliminaci 99 % bakterií z kariézni léze, ale při dalším zvyšování koncentrací již nedochází ke zvýšení účinku.

- **Ciprofloxacin** – patří mezi chinolony II. generace. Jeho antibakteriální efekt je z antibiotik v 3Mix nejmenší [11].

PRAKTICKÉ
ZUBNÍ
LÉKAŘSTVÍ,
ročník 64,
2016, 2,
s. 19-24

- **Amoxicilin** – patří mezi aminopeniciliny. Jeho využití bylo poprvé popsáno v in vitro studii jako Mixed-drug I [34]. V některých kazuistikách nahrazoval minocyklin pro snížení rizika nežádoucího zbarvení zubu.
- **Cefaklor** – patří do skupiny cefalosporinů. Byl rovněž poprvé navržen jako lék druhé volby při zvýšeném riziku zbarvení zubů (Mixed-drug II) [34]. Byl využit pouze v jedné kazuistice [32].
- **Rifampicin** – byl využit v původní Hoshinově práci jako aditivní antibiotikum k 3Mix. Jeho přínos nebyl statisticky signifikantní, a proto se již dále nevyužíval a ani v žádné kazuistice nebyl popsán.
- **MAP** (mono antibiotic paste) – v jediné kazuistice byl využit pouze metronidazol, jako nejdůležitější složka 3Mixu v blíže neudané koncentraci.
- **DAP** (double antibiotic paste) – kombinace metronidazolu a ciprofloxacinu. Od využití antibiotik tetracyklinové skupiny je upuštěno pro možnou diskoloraci zubu.
- **TAP** (3Mix, triple antibiotic paste) – v klasické Hoshinově trojkombinaci se jedná o metronidazol, ciprofloxacin a minocyklin. V in vitro pokusech bylo zjištěno, že ke sterilizaci kořenového systému je zapotřebí směsi, kde každé dílčí antibiotikum má koncentraci 25 µg/l, tudíž celková koncentrace antibiotik ve směsi je 75 µg/l. Je nutné zdůraznit, že v prvních popsaných kazuistikách nebyly tyto koncentrace dodrženy. Cílem nebylo vytvořit přesně danou koncentraci, ale „krémovitou až pastovitou konzistenci“ [2]. Tento postup byl přejat dalšími autory a dále využíván [34], i když neměl opodstatnění v in vitro studiích [27]. Tímto postupem se získává antibiotická pasta o koncentraci převyšující 1 g/ml, která sice nezpůsobuje větší zánětlivé reakce než Ca(OH)₂ při implantaci subkutánně na zvířecím modelu [9], přesto má negativní vliv na přežití kmenových buněk apikální papily (SCAP) in vitro [27]. Koncentrace trojantibiotické pasty, která je bezpečná pro SCAP, je 100 µg/ml od každého antibiotika, tudíž 300 µg/ml [27]. Důležitý je také náhled na modifikaci dentinu

při expozici TAP. Bylo zjištěno, že koncentrace 1 g/ml alteruje strukturu dentinu tak, že SCAP nejsou schopny se uchytit a proliferovat. Celková koncentrace 1 mg/ml TAP neměla žádný negativní efekt na přežití a proliferaci SCAP [1]. S velkou pravděpodobností je to způsobeno silnou penetrací TAP až 350 mikronů do dentinových tubulů a její schopností se vázat na dentin. Výplachem je možno odstranit pouze 12 % TAP [3].

Ca(OH)₂

Hydroxid vápenatý je považován za zlatý standard k dezinfekci kořenového systému a stimulaci tvorby tvrdých tkání při apexifikaci u stálých zubů s neukončeným vývojem. Díky tomuto předpokladu se mu dostalo pozornosti i u maturogeneze. Důležité je, aby byl aplikován do úrovně přechodu koronální a střední třetiny kořene [12]. Bylo prokázáno, že při aplikaci do koronální poloviny kořene je tloušťka stěny kořene zvýšena o 53,8 %, zatímco při klasické aplikaci apikálně pouze o 3,3 % [4]. Čerstvě namíchaný hydroxid vápenatý má pH přibližně 12,5 a je potenciálně toxický pro lidské buňky včetně SCAP. Aplikací dále od periapikální oblasti se s velkou pravděpodobností snižuje toxicita, přičemž stále zůstávají zachovány jeho pozitivní vlastnosti [4, 12].

- Antimikrobiální působení – vysoké pH a následná denaturace bílkovin. Hydroxid vápenatý má však pouze omezené antimikrobiální působení při hodnocení pomocí kultivačních technik [28]. Je to dáno pravděpodobně tím, že ihned po aplikaci dochází k výraznému poklesu pH díky pufrovací schopnosti dentinu. Mezi jeho největší antibakteriální benefity patří částečné rozrušení extracelulární matrix biofilmu, deaktivace endotoxinu A a jeho účinek jako fyzikálně chemická bariéra, která zabraňuje proliferaci reziduálních bakterií a snižuje možnost reinfekce z dutiny ústní.
- Působení proti biofilmu – zatím publikované studie týkající se působení hydroxidu vápenatého na biofilm mají nekonzistentní závěry [19].
- Působení z pohledu molekulární biologie – hydroxid vápenatý má schopnost rozpouštět tvrdé zubní tkáně a odhalovat kolagenní matrix dentinu s tkáňovými faktory z období dentinogeneze. In vitro bylo zjištěno, že SCAP měly větší míru přežití a proliferace na dentinu vystavenému hydroxidu vápenatému než na dentinu vystavenému různým koncentracím antibiotické pasty [1].
- Možnost odstranění – obtížně se odstraňuje z kořenového systému. Pravděpodobně nejlepšími výplachovými roztoky jsou chelační činidla EDTA nebo kyselina citronová [25]. Někteří autoři zdůrazňují

Doporučený magistraliter recept

Rp.

Metronidazoli	0,05
Ciprofloxacini	
hydrochloridum monohydricum	0,05
Doxycyclini monohydricum	0,05
Hypromellosi	0,925
Propylenglycoli	0,925
Misce fiat pastae	
D. ad enema 2ml	
S. TAP	

způsoby aktivace před samotnými výplachovými roztoky. Přestože hydroxid vápenatý nejde kompletně odstranit z kořenového systému, je míra jeho odstranitelnosti mnohem větší než u trojantibiotické pasty [3].

Formokresol

Jedná se o směs 19% formaldehydu a 35% kresolu v 15% vodném roztoku glycerinu, který roku 1904 popsal Buckley. Dodnes se v anglosaské literatuře označuje jako Buckleyho roztok [15]. Dnes se již většinou používá ředěný v poměru 1:5 [14]. U dočasných zubů se užíval kromě pulpotomie také jako dezinfekční činidlo při pulpektomii [6]. Ani přes rozsáhlý výzkum se nedokázal přesvědčivě prokázat kancerogenní potenciál při koncentracích využívaných k pulpotomiím [18]. Formokresol byl využit pouze v jediné pilotní klinické studii [30]. Podle rentgenologické analýzy byl přírůstek v tloušťce a délce kořene signifikantně menší než při využití $\text{Ca}(\text{OH})_2$ nebo kombinace antibiotik [4].

ZÁVĚR

Mikrobiální spektrum infikovaných kořenových systémů zubů s neukončeným vývojem kořene je velmi podobný primárně infikovaným kořenovým systémům zubů s ukončeným vývojem. Hlavním výplachovým roztokem by měl být chlornan sodný, jehož koncentrace by se měla pohybovat kolem jednoho procenta [7], následovaný výplachem 17% EDTA [8, 17, 35]. Vzhledem k tomu, že největší bakteriální redukce bylo dosaženo výplachovým protokolem především s chlornanem sodným [22], je nutnost použití medikace uvnitř kořenových kanálků diskutabilní. Pokud využijeme medikaci uvnitř kořenového kanálku, měli bychom se přiklonit buď k vodní suspenzi hydroxidu vápenatého aplikované do koronární poloviny kořene [1, 4], nebo antibiotické pasty o koncentraci maximálně 1 mg/1 ml aplikované až do apikální části [1, 27]. Přesný klinický postup bude popsán v další části práce.

LITERATURA

1. Althumary, R. I., Fabricio, B., Teixeira, F. B., Diogenes, A.: Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *Journal of Endodontics* [online], roč. 40, 2014, č. 5, s. 521-525 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2013.11.008.
2. Banchs, F., Trope, M.: Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J. Endodont.*, roč. 30, 2004, č. 4, s. 196-200.
3. Berkhoff, J. A., Paul, B. Chen, P. B., Teixeira, F. B., Diogenes, A.: Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *Journal of Endodontics* [online], roč.

- 40, 2014, č. 8(8), s.1172-1177 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2013.12.027.
4. Bose, R. P., Numikovski, T., Hargreaves, A.: A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics* [online], roč. 35, 2009, č. 10, s. 1343-1349 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2009.06.021.
5. Casagrande, L., DeMarco, F. F., Zhang, F. B., Araujo, S., Shi, N.: Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation. *Journal of Dental Research* [online], roč. 89, 2010, č. 6, s. 603-608 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1177/0022034510364487.
6. Curzon, M., Kennedy, J. D.: *Kennedy's paediatric operative dentistry*. 4th ed. Boston: Wright, 1996, s.143-177. ISBN 0723610169.
7. Diogenes, A. R., Ruparel, R. B., Teixeira, F. B., Hargreaves, K. M.: Translational science in disinfection for regenerative endodontics. *Journal of Endodontics* [online], roč. 40, 2014, č. 4, s. 55-57 [cit. 2015-07-16]. DOI: 10.1016/j.joen.2014.01.015.
8. Galler, K. M., D Sousa, R., a kol.: Dentin conditioning code-termines cell cate in degenerative endodontics. *Journal of Endodontics* [online], roč. 37, 2011, č. 11, s. 1536-1541 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2011.08.027.
9. Gomes, J. E., Durate, P. C., a kol.: Tissue reaction to a triantibiotic taste used for endodontic tissue self-regeneration of nonvital immature permanent teeth. *Journal of Endodontics* [online], roč. 38, 2012, č. 1, s. 91-94 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2011.09.020.
10. Gravehr, M., Sener, T., Zehnder, M.: Interactions of ethylenediamine tetraacetic acid with sodium hypochlorite in aqueous solutions. *Int. Endod. J.*, roč 36, 2003, č. 6, s. 411-417.
11. Hoshino, E., Kurihara-Nando, N., a kol.: In vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int. Endod. J.*, roč. 29, 1996, č. 2, s. 125-130.
12. Chen, M. Y., Chen, C. A., Chen, F., a kol.: Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *International Endodontic Journal* [online], roč 45, 2011, č. 3, s. 294-305 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2011.01978.x.
13. Kim, J. H., Kim, Y., Kim, S., a kol.: Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: A case report. *Journal of Endodontics* [online], roč. 36, 2010, č. 6, s. 1086-1091 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2010.03.031.
14. King, S. R., Mcwhorter, A. G., Seale, N. S.: Concentration of formocresol used by pediatric dentists in primary tooth pulpotomy. *Pediatr. Dent.*, roč. 24, 2002, č. 2., s. 157-159.
15. Ležovič, J.: *Detské zubné lekárstvo*. 2., dopln. vyd. Bratislava: Dali-BB, 2012, 377 s. ISBN 9788081410109.
16. Marending, M., Luder, H. U., Brunner, T. J.: Effect of sodium hypochlorite on human root dentine - mechanical, chemical and structural evaluation. *Int. Endodont. J.*, roč. 40, 2007, č. 10, s. 786-793.
17. Martin, D. E., De Almeida, J. F., De Almeida, M., a kol.: Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *Journal of Endodontics*[online], roč 40, 2014, č. 1, s. 51-55 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2013.07.026.
18. Milnes, A. R.: Persuasive evidence that formocresol use in pediatric dentistry is safe. *J. Can. Dent. Assoc.*, roč. 72, 2006, č. 3, s. 247-248.
19. Mohammadi, Z., Soltani, M. K., Shalavi, S.: An update on the

PRAKTICKÉ
ZUBNÍ
LÉKÁŘSTVÍ,
ročník 64,
2016, 2,
s. 19-24

- management of endodontic biofilms using root canal irrigants and medicaments. *Iran. Endod. J.*, roč. 9, 2014, č. 2, s. 93-97.
- 20. Mohammadi, Z.:** Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. *Int. Dent. J.*, roč. 58, 2008, č. 6, s. 329-341.
- 21. Mohammadi, Z., Abbott, P. V.:** The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *International Endodontic Journal* [online], roč. 42, 2009, č. 4, s. 288-302 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2008.01540.x.
- 22. Nagata, J. Y., Soares, A. J., Souza-Filho, F. J., a kol.:** Microbial evaluation of traumatized teeth treated with triple antibiotic paste or calcium hydroxide with 2% chlorhexidine gel in pulp revascularization. *Journal of Endodontics* [online], roč. 40, 2014, č. 6, s. 778-783 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2014.01.038.
- 23. Portenier, I., Haapasalo, H., Rye, A., Waltimo, T. O.:** Inactivation of root canal medicaments by dentine, hydroxylapatite and bovine serum albumin. *Int. Endod. J.*, roč. 34, 2001, č. 3, s. 184-188.
- 24. Reynolds, K., Johnson, J. D., Cohenca, N.:** Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *International Endodontic Journal* [online], roč. 42, 2001, č. 1, s. 84-92 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2008.01467.x.
- 25. Rödiger, T., Vogel, S., Zapf, A., Hülsmann, M.:** Efficacy of different irrigants in the removal of calcium hydroxide from root canals. *International Endodontic Journal* [online], roč. 43, 2010, č. 6, s. 519-527 [cit. 2015-07-21]. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2010.01709.x.
- 26. Rosenthal, S., Spangberg, L., Savi, K.:** Chlorhexidine substantivity in root canal dentin. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 98, 2004, č. 4, s. 488-492.
- 27. Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., Ferraz, C. R., Diogenes, A.:** Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of Endodontics* [online], roč. 38, 2012, č. 10, s. 1372-1375 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2012.06.018.
- 28. Sathorn, C., Parashos, P., Messer, H.:** Antibacterial efficacy of calcium hydroxide intracanal dressing: a systematic review and meta-analysis. *Int. Endod. J.*, roč. 40, 2007, č. 1, s. 2-10.
- 29. Sato, I., Ando-Kurihara, N., Kota, K., a kol.:** Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int. Endod. J.*, roč. 29, 1996, č. 2, s. 118-124.
- 30. Shah, N., Logani, A., Bhaskar, U., Aggarwal, V.:** Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: A pilot clinical study. *Journal of Endodontics* [online], roč. 34, 2008, č. 8, s. 919-925 [cit. 2015-07-21]. DOI: 10.1016/j.joen.2008.05.001.
- 31. Shin, S. Y., Albert, J. S., Mortman, R. E.:** One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *International Endodontic Journal* [online], roč. 42, 2009, č. 12, s. 1118-1126 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2009.01633.x.
- 32. Thibodeau, B.:** Case report: pulp revascularization of a necrotic, infected, immature, permanent tooth. *Pediatr. Dent.*, roč. 31, 2009, č. 2, s. 145-148.
- 33. Thomson, A., Kahler, B.:** Regenerative endodontics - biologically-based treatment for immature permanent teeth: a case report and review of the literature. *Australian Dental Journal* [online], roč. 55, 2010, č. 4, s. 446-452 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2010.01268.x.
- 34. Torabinejad, M., Rurman, M.:** Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: A case report. *Journal of Endodontics* [online], roč. 37, 2011, č. 2, s. 265-268 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2010.11.004.
- 35. Trevino, E. G., Patwerdhan, A. N., Henry, M. A., Parry, G., Dybdal-Hargreaves, K. M., Diogenes, A.:** Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *Journal of Endodontics* [online], roč. 37, 2011, č. 8, s. 1109-1115 [cit. 2015-07-20]. DOI: 10.1016/j.joen.2011.05.013.

Autoři děkují za spolupráci v oboru farmakoterapie PharmDr. Tomáši Andělovi, Ph.D.

MDDr. Radovan Žižka
Zahradní 380/10
779 00, Olomouc
e-mail: radovan.zizka@upol.cz