Regenerativna endodoncija u dječjoj stomatologiji

Narančić, Martin

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:791965

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Martin Narančić

REGENERATIVNA ENDODONCIJA U DJEČJOJ STOMATOLOGIJI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2015.

Rad je izrađen na Zavodu za dječju i preventivnu stomatologiju Stomatološkoga fakulteta u Zagrebu

Mentor: dr. sc. Tomislav Škrinjarić, dr. med. dent., specijalist dječje i preventivne stomatologije, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor teksa na hrvatskom jeziku: Danijela Petaros Globan, prof. hrvatskoga jezika i književnosti, prof. fonetike i dipl. bibliotekarica

Mobitel: 098 624 425

E-mail adresa: dpetaros@gmail.com

Lektor teksta na engleskom jeziku: Martina Matijašević, profesorica hrvatskog i engleskog jezika.

Mobitel: 098 161 0336

e-mail adresa: martina.matijasevic1@gmail.com

Rad sadrži:

- 46 stranica
- 16 slika
- 1 CD

Zahvaljujem svom mentoru dr. sc. Tomislavu Škrinjariću na pomoći, strpljenju i korisnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskoga rada.

Posebno zahvaljujem obitelji, a osobito svojoj mami, koja mi je tijekom studiranja pružila bezuvjetnu ljubav, razumijevanje i potporu.

Iskreno zahvaljujem svim svojim prijateljima, koji su mi na bilo koji način pomogli i bili podrška za vrijeme mojega studija.

„…znatiželjnom i zaigranom dječaku i njegovoj pčelici…“

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. SVRHA RADA 3

3. APEKSNI ODONTOGENI KOMPLEKS 4

3.1. Hertwigova epitelna ovojnica 4

3.2. Zubna papila 4

3.3. Zubni folikul 5

4. ANESTEZIJA *6*

5. KOFERDAM 6

6. INSTRUMENTACIJA 6

7. IRIGACIJA I DEZINFEKCIJA 7

7.1. Vodikov peroksid (H_2O_2) 8

7.2. Klorheksidin (CHX) 8

7.3. Natrijev hipoklorit (NaOCl) 8

7.4. Jod 9

7.5. Dinatrij-etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA) 9

7.6. Dezinfekcija aktivirana svjetlom (DAS) 10

8. MEĐUPOSJETNI LIJEKOVI 12

8.1. Kalcijev hidroksid (Ca(OH)2) 12

8.2. Antibiotici 12

8.2.1. Trostruka antibiotska pasta (TAP) 13

9. EKSTRACELULARNI MATRIKS 16

9.1. Krv 16

9.2. Plazma bogata trombocitima (PRP) 17

9.3. Fibrin bogat trombocitima (PRF) 18

9.4. Nekrotična sterilna pulpa 18

10. MATERIJALI ZA DIREKTNO PRIKREVANJE MATRIKSA 20

10.1. Mineral trioksid agregat (MTA) 20

10.2. Biodentine 21

11. POSTENDODONTSKA OPSKRBA ZUBA 22

12. EVALUACIJA USPJEHA 22
13. KLINIČKI POSTUPAK 23
13.1. Prva posjeta 23
13.2. Druga posjeta 27
14. RASPRAVA 32
15. ZAKLJUČAK 40
16. SAŽETAK 41
17. SUMMARY 42
18. LITERATURA 43
19. ŽIVOTOPIS 45

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

NaOCl	natrijev hipoklorit
CHX	klorheksidin
H_2O_2	vodikov peroksid
EDTA	etilendiamintetraoctena kiselina
DAS	dezinfekcija aktivirana svjetlom
$Ca(OH)_2$	kalcijev hidroksid
TAP	trostruka antibiotska pasta
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
MTA	mineral trioksid agregat
CCS	caklinsko-cementno spojište
PRP	plazma bogata trombocitima
FRP	fibrin bogat trombocitima
LDF	laser doppler flowmetrija
SIC	staklenoionomerni cement
EPT	električni test pulpe

RTG	rendgenska snimka
PCA	para-kloranilin
PPP	plazma siromašna trombocitima

1. UVOD

Najčešći uzrok nekroze pulpe kod nerazvijenih trajnih zubi je karijes ili trauma (1). Nekroza pulpe kod mladih trajnih zubi dovodi do mnogih komplikacija. Prerani gubitak vitaliteta sprečava razvoj korijena ostavljajući tanke zidove korijenskog kanala i široki apeksni otvor. Konvencionalne tehnike liječenja trajnih zubi s razvijenim korijenskim kanalom se ne mogu primijeniti kod liječenja nerazvijenih trajnih zubi radi njihove kompleksne anatomske građe. Instrumentacija i punjenje korijenskog kanala kod nerazvijenih trajnih zubi je teška i nemoguća korištenjem konvencionalnih endodontskih tehnika. Nadalje, slabi i tanki zidovi korijenskog kanala su skloni frakturiranju (2).

Godine 1960. Nygaard-Ostby pokušao je primijeniti tehniku revaskularizacije na nekrotičnom i inficiranom zubu s periapikalnim procesom. Rezultati su bili ograničeni zbog nepostojanja materijala potebnih za postupak. Inwaya i suradnici su opisali postupak revaskularizacije na primjeru liječenja nekrotičnog i nerazvijenog manduibularnog drugog pretkutnjaka. Primijetili su mineraliziranje tkiva i nastavak rasta i razvoja korijena.

Banchs and Trope su 2004. godine opisali novu tehniku liječenja na primjeru nekoritičnog nerazvijenog mandibularnog drugog premolara sa širokim apeksnim otvorom i nazvali je „revaskularizacija”. Autori su koristili NaOCl i CHX kao otopine za irigaciju i kombinaciju tri antibiotika (ciprofloksacin, metronidazol i minociklin) za dezinfekciju korijenskog kanala, koju je opisao Hoshino i suradnici. Nakon dvije godine, otkriveno je da su zidovi korijenskog kanala postali deblji i čvršći i da se apeks normalno zatvorio. Time su dokazali da je revaskularizacijom

moguće liječiti nerazvijene trajne zube sa širokim apeksnim otvorom i velikim periapikalnim procesima, tako da se replicira identična situacija revaskularizacije, koja je moguća kod avulziranog zuba. Nakon njih su mnogi znanstvenici pokušali primijeniti ovaj pristup liječenja i većina ih je primjenjena na sjekutićima i pretkutnjacima djece u rasponu od 8 do 14 godina (3).

2. SVRHA RADA

Svrha rada je objasniti tehniku liječenja mladih, trajnih zubi s nezavršenim rastom i razvojem korijena postupkom revaskularizacije pulpe.

3. APEKSNI ODONTOGENI KOMPLEKS

3.1. Hertwigova epitelna ovojnica

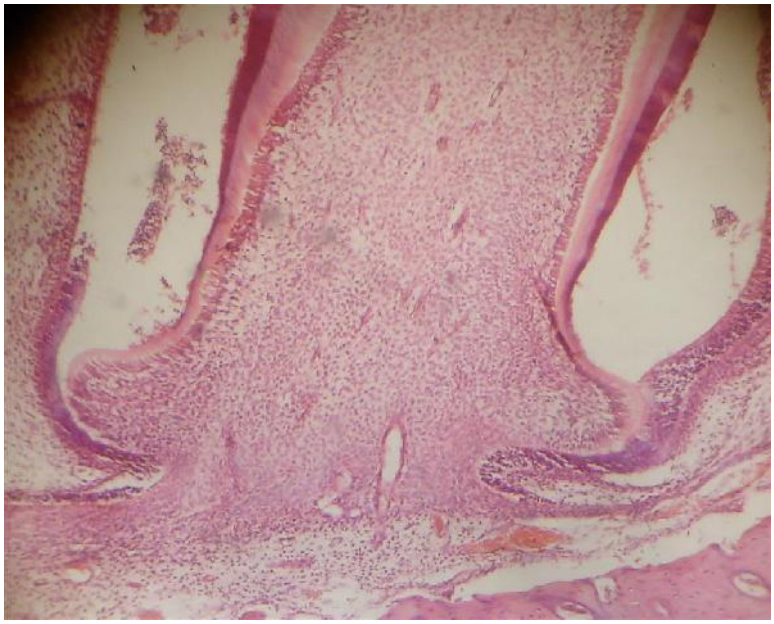
Kada je razvoj krune završen, stanice u području caklinskog organa nastavljaju sa svojim razvojem i stvaraju dvostruki sloj stanica nazvanim epitelna korijenska ovojnica ili Hertwigova epitelna ovojnica. Hertwigova ovojnica počinje na mjestu gdje odlaganje cakline završava. Unutarnji sloj ovojnice se stvara od unutarnjeg caklinskog epitela. Ove stanice potiču diferencijaciju odontoblasta, koji potječu od zubne papile, te dolazi do odlaganja dentina. Kako se ovojnica produžava, ona postaje „arhitekt“ korijena. Dužina, zavijenost, debljina i broj korijenova ovise upravo o unutarnjem sloju stanica korijenske ovojnice. Nakon formiranja dentina s unutarnje strane ovojnice, vanjske stanice ovojnice kreću odlagati intermedijarni cement, odnosno tanki sloj acelularnog cementa. Kada završi razvoj korijena, ovojnice se dispergiraju u epitelne ostatke (Malassezova tjelešca) (Slika 1).

3.2. Zubna papila

Stanice dentalne papile se diferenciraju u dodiru s Hertwigovom ovojnicom u odontoblaste koji odlažu dentin.

3.3. Zubni folikul

Mezenhimalne stanice zubnog folikula se kreću između epitelnih ostataka Hertwigove ovojnice do površine korijena. Na tom mjestu se diferenciraju u cementoblaste i kreću odlagati cementoid na površinu intermedijarnog cementa. Stanice dentalnog folikula također se diferenciraju u osteoblaste, koji stvaraju alveolarnu kost te u fibroblaste, koji su zaduženi za razvoj parodontnog ligamenta (4).



Slika 1. Hertwigova epitelna ovojnica

Preuzeto: (5)

4. ANESTEZIJA

Postupak revaskularizacije pulpe u jednoj od svojih faza liječanja zahtjeva provokaciju krvarenja. Ono treba biti dostatno da bi se formirao zadovoljavajući krvni ugrušak. Ponekad može biti izazovno i upravo radi toga se preporuča uporaba lokalnog anestetika bez vazokonstriktora (epinefrina). To se pogotovo odnosi na drugi posjet pacijenta pri kojem se stimulira apikalno krvarenje (6).

5. KOFERDAM

Liječenje zuba tehnikom revaskularizacije pulpe je izuzetno osjetljiv postupak. Upravo iz toga razloga izolacija zuba i osiguravanje suhog radnog polja koferdamom je neizbježna. Preporuča se također da se prije početka trepanacije, kruna zuba dezinficira sa 10% povidon-jodinom (Betadine) kako bi se maksimalno reducirala prisutnost bakterija i time izbjeglo kompromitiranje zahvata.

6. INSTRUMENTACIJA

Većina autora smatra da bi se trebala izbjeći instrumentacija. Korištenje endodontskih instrumenta oslabljuje ionako tanke stijenke korijenskog kanala i oštećuje matične stanice prisutne u apeksnom području. Dvije vrste stanica su potrebne kako bi se postigao normalan razvoj korijena: odontoblasti i epitelne stanice

Hertwigove ovojnice. Obje vrste stanica su obilno prisutne u apeksnom području nezrelih trajnih zubi i mogu preživjeti upalu. U tom slučaju stanice se diferenciraju u sekundarne odontoblaste koji će početi stvarati dentin na stijenkama korijenskog kanala i započeti rast i razvoju korijena.

7. IRIGACIJA I DEZINFEKCIJA

Irigansi igraju važnu ulogu u primarnoj dezinfekciji. Trebali bi imati maksimalan baktericidni i bakteriostatski učinak sa minimalnim citotoksičnim učinkom na matične stanice i fibroblaste te omogućiti njihovo preživljenje i očuvati sposobnost proliferacije.

Infekcija pulpe se širi prema apeksnom području i stvara nepovoljne kisele uvjete za ikakav oblik tkivne regeneracije. Bakterije invadirajući u kanal stvaraju biofilmove koji se adheriraju na zidove korijenskog kanala, ulaze u dentinske tubuluse i zakutke apeksnog područja. U ovim područjima bakterijski biofilmovi su prilično nedostupni dezinfekcijskim postupcima, a bakterije skrivene u dubini biofilma otporne na djelovanje antibiotika i irigansa. Kako bi se osigurala optimalna dezinfekcija korijenskog kanala za tkivnu regeneraciju potrebno je razbiti i eliminirati biofilmove.

Aktiviranje irigansa u korijenskom kanalu je jedini način da se mehanički dezintegrira bakterijski biofilm u područjima nedostupnim instrumentaciji. Upravo to opravdava korištenje zvučnih endodontskih instrumenata. Oni stvaraju proces kavitacije, koja povisuje temperaturu irigansa i usmjerava ga u sve zakutke endodontskog prostora. Time se pojačava djelovanje irigansa i dezintegrira

bakterijski biofilm. Prilikom aktivacije je važno izbjeći direktan dodir zvučnog instrumenta s dentinskim zidom.

7.1. Vodikov peroksid (H_2O_2)

Otapajuće djelovanje vodikovog peroksida gotovo ne postoji, ali zato posjeduje hemostatički učinak. Vodikov peroksid je antiseptik, koji djeluje otpuštanjem radikala kisika. Nažalost, njegovo djelovanje je kratko i brzo neutralizirano organskim ostacima. Povrh toga, zahtijeva ispiranje, kako bi se smanjila bol i mogućnost nastanka poslijeoperativnog emfizema.

7.2. Klorheksidin (CHX)

Klorheksidin kao 2% gel je privremeni antiseptik izbora. Dobro i prolongirano djeluje na kandidu i gram$^+$ bakterije. Njegove pozitivno nabijene molekule se adsorbiraju na dentinske zidove i otpuštaju klorheksidin najmanje 2 do 12 tjedana sprečavajući reinfekciju. Unatoč prednostima, klorheksidin nema sposobnost otapanja organskog i anorganskog sadržaja.

7.3. Natrijev hipoklorit (NaOCl)

Natrijev hipoklorit je zlatni standard u endodonciji. Ima svojstvo otapanja nekrotičnog tkiva i široki antiseptički učinak. Preporučene koncentracije variraju između 0.5% i 5.25%. Citotoksičnost NaOCl je proporcionalna koncentraciji.

Koncentracija od 2.5% daje najbolji kompromis između učinkovitosti i citotoksičnosti. Povišenje temperature 2.5% NaOCl na 37°C daje otopini učinkovitost jednaku 5.25% otopini NaOCl.

7.4. Jod

Jod ima antibakterijski, antifungalni, antivirusni učinak te djeluje i kao sedativ. Gnoj i krv ne poništavaju njegovo djelovanje. Nedostatak mu je što boji zubno tkivo u smeđu boju (7).

Povidon-jodid (Betadine) je površinski aktivan kompleksni spoj joda s polivinil-pirolidonom. To je smeđi prašak bez mirisa dobro topljiv u vodi i alkoholu. Povidon-jodid kompleks je elementarnog joda s molekulom neutralnog organskog nosača koji ga postupno otpušta, djelujući dugotrajno baktericidno bez podražajnog učinka na tkivo (8).

7.5. Dinatrij-etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA)

Kelatori su slabe kiseline, koje reagiraju s anorganskom komponentom dentina. EDTA-tip kelatora omogućuje bolje vlaženje i uklanjanje zaostatnog sloja (7). Djeluje oslobađanjem natrija i keliranjem kalcija iz dentina što rezultira djelomičnom demineralizacijom stijenke korijenskog kanala (25). Korištenje EDTA-e prije ostalih irigansa pospješuje maksimalno preživljavanje matičnih stanica.

17% EDTA se često koristi u slučajevima bakterijske infekcije, kako bi se uklonio zaostatni sloj i otvorili ulazi u dentinske tubuluse što omogućuje bolju

penetraciju irigansa i intrakanalnih lijekova. EDTA pojačava bakteriostatsko i baktericidno djelovanje različitih irigansa. Njeno kelirajuće djelovanje omogućuje oslobađanje faktora rasta, koji ostaju zarobljeni u dentinu za vrijeme dentinogeneze, a može stimulirati proliferaciju matičnih stanica.

Ispiranje fiziološkom otopinom između svakog ispiranja različitim irigansima sprečava stvaranje precipitata, uklanja zaostatni sloj i ostatke irigansa (7).

7.6. Dezinfekcija aktivirana svjetlom (DAS)

Dezinfekcija aktivirana svjetlom predstavlja novi koncept u modernoj dentalnoj medicini. Zasniva se na kombinciji kromoforne otopine (toluenski klorid) aktivirane laserom niske jakosti (Slika 2). Lasersko svjetlo aktivira kromofor i stvara kaskadu energetskog prijenosa, koji izaziva različite kemijske reakcije u kojima nastaju singletni kisik (O_2^*) i slobodni radikali, a oni eliminiraju mikrobe. DAS koristi kemijske kromofore uobičajeno nazvane fotosenzitizatori. Oni se se vežu za stanične stijenke, a apsorbiranjem svjetla ulaze u pobuđeno stanje ubijajući bakterije. Postoje dva mehanizma reakcija. U tipu 1 dolazi do stvaranja visokoreaktivnih slobodnih radikala. U tipu 2 fotosenzitizator reagira s molekularnim kisikom i stvara sekundarno reaktivni kisik (singletni kisik), koji remeti staničnu funkciju.

Bakterijske stanice su generalno više osjetljive na svjetlom aktivirane fotosenzitizatore nego stanice sisavaca, jer posjeduju manje obrambenih mehanizama, koji bi im pomogli da prežive oksidacijski inzult (9). Afinitet fotosenzitizatora prema bakterijskim stanicama bi se mogao povećati njegovim

spajanjem s polilizinskim polimerom, koji ima afinitet za staničnu stijenku bakterije (10).



Slika 2. Toluenski klorid u sustavu kanala mandibularnog molara. Primijetite laserski nastavak (isključen) u kanalu. Preuzeto: (11)

8. MEĐUPOSJETNI LIJEKOVI

8.1. Kalcijev hidroksid ($Ca(OH)_2$)

U nekim slučajevima $Ca(OH)_2$ se pokazao uspješnim za dezinfekciju korijenskih kanala (12). Ipak, u potpunosti je neuspješan u borbi s tvrdokornom bakterijom *Enterococcus faecalis* (7). Visoki pH dovodi do omekšanja dentinskih zidova, izaziva nekrozu tkiva, što umanjuje mogućnost formiranja ugruška, a djelovanje upalnih eksudata umanjuje njegovu učinkovitost (7,13). Radi toga ga se aplicira isključivo u koronarnoj polovini korijenskog kanala, što dovodi u pitanje uspješnost ishoda terapije. Aplikacija $Ca(OH)_2$ u apikalnoj polovini bi izazvala citotoksičan učinak na matične stanice i kompromitirala bi ishod terapije (12).

8.2. Antibiotici

Sistemska primjena antibiotika zahtijeva distribuciju krvotkom, koja izostaje kod avitalnih, nekrotičnih zubi i time je nemoguće dopremiti lijek na ciljano mjesto. Upravo radi toga antibiotici se primijenjuju lokalno.

Fluora korijenskog kanala je polimikrobna i niti jedan antibiotik samostalno nije učinkovit. Sinergičnim djelovanjem više antibiotika postižu se značajni rezultati (12).

8.2.1. Trostruka antibiotska pasta (TAP)

Prema *in vitro* istraživanju Chuensombat i suradnicima, antibakterijski i citotoksični učinak je veći u slučaju mješavine trostruke antibiotske paste, nego samostalnom korištenju antibiotika. Niti jedan antibiotik nema dovoljno širok spektar djelovanja kako bi uništio svaku vrstu bakterija, koja obitava u korijenskom kanalu i apeksnom području. Upravo radi toga kombinacija antibiotika je od esencijalne važnosti da se maksimalno pokrije spektar djelovanja. Antibiotske paste moraju se koristiti u pravilnoj koncentraciji kako bi se izbalansirala niska citotoksičnost na matične stanice i maksimalan antibakterijski učinak.

Hoshino i Takushige su dokazali da mješavina tri antibiotika u propilen glikolu, koja je unešena u kanal s lentulo spiralom u koncentraciji od 20 µg/mL, uništava više od 99% bakterijskih kolonija. Osim toga, dokazali su da je svaki antibiotik u sastavu paste, ukoliko korišten samostalno, neučinkovit u dezinfekciji korijenskog kanala. Naspram toga, trostruka antibiotska pasta omogućuje potpunu sterilizaciju korijenskog kanala. Sato i suradnici su razvili trostruku antibiotsku pastu s namjerom pokrivanja raznih vrsta bakterija korijenskog kanala. Trostruka antibiotska pasta ili Hashino pasta predstavlja zlatni standard u regenerativnoj endodonciji. Sastoji se od: minociklina, ciprofloksacina i metronidazola u omjeru 1:1:1 (7).

8.2.1.1. Metronidazol

Metronidazol sintetički je nitromidazol izoliran 1955. iz streptomiceta. Baktericid je i djeluje vezivanjem na bakterijsku DNK i sprečava sintezu nukleinskih

kiselina (8). Mentronidazol djeluje na anaerobe i protozoe te inducira stvaranje fibroblasta (7).

8.2.1.2. Ciprofloksacin

Ciproloksacin je sintetički fluorokinolon (14). Fluorokinoloni se zbog svojih fizikalno-kemijskih svojstava i zbog spektra djelovanja smatraju jednom od najdjelotvornijih skupina antimikrobnih lijekova korištenih u kliničkoj i veterinarskoj medicini u današnje vrijeme (15). Ciprofloksacin ima baktericidno djelovanje i djeluje na spektar $gram^+$ i $gram^-$ bakterija, te inducira stvaranje fibroblasta (7, 14).

8.2.1.3. Minociklin

Minociklin je polusintetski tetraciklinski derivat s istim spektrom djelovanja kao i ciprofloksacin, a to su $gram^+$ i $gram^-$ bakterije (7). Tetraciklini su bakteriostatici. Reverzibilno inhibiraju proteinsku sintezu vežući se za 30-S i 50-S podjedinice ribosoma bakterija (8). Inhibiraju kolagenaze i metaloproteinaze, nisu citotoksični i pojačavaju razinu interleukina-10 (antiinflamatornog citokina).

Minociklin može biti zamijenjen s cefaklorom, amoksicilinom ili dvostrukom antibiotskom pastom bez minociklina, kako bi se izbjeglo neestetsko obojenje krune zuba (7, 12). Minociklin se spaja s ionima Ca^{2+} procesom kelacije i stvara netopljive spojeve (7). Cefaklor pripada drugoj generaciji cefalosporina (16). Djeluje dobro na $gram^+$ i $gram^-$ mikroorganizme uključujući H. influenzae, Enterobacter, seracije i naiserije (8). Kako god, čini se da je cefaklor manje učinkovit protiv enterokoka.

TAP pokazuje najveći postotak uspješnosti u povećanju debljine dentina u tretiranim korijenskim kanalima uspoređujući je s drugim intrakanalnim lijekovima (kalcijev hidroksid i formokrezol) (7).

Enterococcus faecalis je značajna bakterija, budući da je prisutna u infekcijama koje su rezistentne na endodontske zahvate (12). Ne prevladava uvijek u primarnim infekcijama trajnih nezrelih zubi (7). Bakterija je gram^{+} i može preživjeti i opstati u korijenskom kanalu bez potrebe za drugim bakterijama. Invadira dentinske tubuluse i u njima preživljava. TAP je izuzetno učinkovita protiv bakterija koje nastanjuju inficirane korijenske kanale i čini se da je minociklin najaktivniji sastojak paste (7).

PH antibiotske paste je jako važan i poželjno je da je neutralan, kako ne bi štetno djelovao na matične stanice, a time i na ishod postupka revaskularizacije pulpe. Minociklin i ciprofloksacin imaju nizak pH. Metronidazol je jedini antibiotik u smjesi s neutralnim pH-om i time nema citotoksični učinak na stanice (7).

TAP se čini biokompatibilna, ali osim koronarne diskoloracije kao komplikacije, postoji mogućnost bakterijske rezistencije i alergijske reakcije na ovu skupinu antibiotika (7).

9. EKSTRACELULARNI MATRIKS

Potrebne su tri komponente da bi uspjela revaskularizacija: matične stanice, signalne molekule i ekstracelularni matriks. Mnoge studije su opisale primjenu krvi, plazme bogate trombocitima (PRP) i fibrina bogatog trombocitima (FRP) kao ekstracelularnog matriksa, a na terapeutu je odluka kojeg će koristiti (9).

9.1. Krv

U revaskularizaciji urastanje novog tkiva iz periapikalne regije zahtijeva prisutnost matriksa kao nosača. Matriks nastao od krvnog ugruška ne pruža samo bazu za matične stanice, nego i za njihov rast, diferencijaciju i migraciju. Ukoliko postoji povoljan intrakanalni matriks, nediferencirane mezenihmalne stanice mogu proliferirati i diferencirati se pod utjecajem Hertwigove epitelne ovojnice i ponovno uspostaviti vitalitet pulpe. Ove stanice mogu potjecati iz ostataka apikalne pulpe, parodontnog ligamenta, zubne papile ili koštane srži. Danas se uobičajeno koristi krvni ugrušak kao matriks. Krvarenje se inducira namjernom preinstrumentacijom i iritacijom periapikalnog područja. Formirani ugrušak se sastoji od umreženog fibrina, koji služi kao staza za migraciju matičnih stanica iz periapikalnog područja. Nadalje, krvni ugrušak sadrži različite stanice s nekoliko faktora rasta, koji su važni za proces cijeljenja, a to su: trombocitni faktor rasta (PDGF), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), trombocitni epidermalni faktor rasta (PDEGF) i tkivni faktor rasta (TGF) (21). Krvarenje inducira angiogenezu i pomaže nastanjenju matičnih stanica važnih za uspješan ishod terapije (13). Ipak ne može se u potpunosti osloniti na ove faktore, budući da je nepredvidljiva količina stanica ulovljena u fibrinski

ugrušak. Upravo kumulativni učinak gore spomenutih faktora, vodi do proliferacije i diferencijacije stanica u odontoblaste, pod organizacijskim učinkom Hertwigove epitelne ovojnice (HERS). Novostvorena nakupina odontoblasta, koji potječu od matičnih stanica pulpnog tkiva ili zubne papile odlaže atubularni dentin, kako na apikalnom kraju tako i lateralnim stijenkama korijenskog kanala, što dovodi do nastavka rasta i razvoja korijena u duljinu i širinu (21).

9.2. Plazma bogata trombocitima (PRP)

Plazma bogata trombocitima predstavlja autologni koncetrat trombocita, koji je bogat izvor faktora rasta i predložena je kao potencijalni dodatak ili nadomjestak ekstracelularnog matriksa, sa svrhom unaprijeđenja ishoda zahvata (13).

Upravo radi gore navedenih nedostataka krvnog ugruška i u težnji da se poveća proces cijeljenja, uporaba plazme bogate trombocitima je krajnje poželjna. To je prva generacija, autolognog koncentrata trombocita, koji sadrži različite faktore rasta, kao što su trombocitni faktor rasta (PGF), pretvorbeni čimbenik rasta ß, inzulinu sličan faktor rasta (IGF-1), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), epidermalni faktor rasta (EGFR) i epidermalni faktor rasta (EGF). Ovi faktori rasta se otpuštaju u trenutku degranulacije trombocita na različite načine: dodatkom trombina, produktima koji sadrže kalcij (npr. kalicijev klorid, kalcijev sulfat itd.) ili čak potresanjem trombocita.

Plazma bogata trombocitima se koristi upravo da poboljša ishod revaskularizacijskog postupka, tako da stabilizira postojeći krvni ugrušak i pojača proces angiogeneze. Također pomaže u neprekidnom otpuštanju faktora rasta, koji

igraju važnu ulogu u jačanju, retenciji i proliferaciji matičnih stanica, a oni vode željenom rastu i razvoju korijena. Kako god, uporaba plazme bogate trombocitima ima nekoliko nedostataka: zahtijeva vađenje krvi kod mlađih pacijenata, specijalnu opremu i reagense za pripremu (13).

9.3. Fibrin bogat trombocitima (PRF)

Fibrin bogat trombocitima je prvi puta razvio Dohan i suradnici za specifičnu uporabu u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji. Znanstveno obrazloženje fibrina bogatog trombocitima leži u činjenici da su trombocitne α-granule rezervoar mnogih faktora, koji igraju presudnu ulogu u mehanizmu reparacije tvrdih i mekih tkiva. U njih ubrajamo trombocitne faktore rasta (PDGFs), pretvorbeni čimbenik rasta ß, vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), epidermalni faktor rasta (EGF) i inzulinu sličan faktor rasta (IGF-1). Trombocitni faktori rasta (PDGFs) oslobađaju kemotaktičke i mitogene čimbenike, koji pokreću i podešavaju funkcije uključene u cijeljenje tkiva, regeneraciju i staničnu proliferaciju.

Objavljeno je da je regeneracija inficiranih i nekrotičnih nezrelih zubi moguća pod uvjetom zadovoljavajuće dezinfekcije korijenskog kanala. Budući da je fibrin bogat trombocitima idealan biomaterijal za regeneraciju pulpo-dentinskog kompleksa, koristi se u te svrhe (9).

9.4. Nekrotična sterilna pulpa

Postoje uspješna izvješća revaskularizacije kod zubi nakon replantacije. U ovom slučaju nekrotična, ali neinficirana pulpa kod avulziranih zubi, služi kao

ekstracelularni matriks u koju urasta tkivo iz periapikalnog područja (14). Serija kliničkih slučajeva jasno pokazuje da je u određenim okolnostima regeneracija tkiva u zubi s nekrotičnom pulpom i širokim apeksnim otvorima moguća, a očituje se i pozitivnim odgovorom na podražaje hladnoće, električne podražaje (EPT) i laser doppler flowmetriju (LDF) (1).

10. MATERIJALI ZA DIREKTNO PREKRIVANJE MATRIKSA

10.1. Mineral trioksid agregat (MTA)

MTA na tržište dolazi kao dvokomponentni sustav pasta/pasta te prašak/tekućina (17) (Slika 3). Sastoji se od 50-75% kalcijeva oksida, te 15-25% silicijeva dioksida, koji kad se pomiješaju stvaraju trikalcijev silikat, dikalcijev silikat, trikalcijev aluminat te tetrakalcijev aluminoferit. Bizmutov oksid se dodaje radi postizanja radiokontrastnosti (18). Djelovanje MTA se temelji na njegovoj pH vrijednosti od 12.5 koja traje 3 sata nakon miješanja i otpuštanju kalcijevih iona i formiranju kalcijevih kristala. Također potiče metabolizam stanica, cementogenezu, osteogenezu i proliferaciju stanica. Nedostaci MTA su mogućnost diskoloracije zubi zbog prisustva željezovih i manganovih iona, teško rukovanje, dugo vrijeme stvrdnjavanja (45 minuta do 2 sata) i cijena (19).

Dvostruka aplikacija MTA u pristupni kavitet ispod CCS se pokazala kao odlično brtvilo. Postavljanje MTA stvara jaku barijeru bakterijama i u kontaktu s krvnim ugruškom stimulira signalne molekule na rast matičnih stanica (20).



Slika 3. Mineral trioksid agregat (MTA) Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

10.2. Biodentine

Biodentine je materijal također baziran na kalcijevim silikatima. Dolazi u obliku prah/tekućina. Prah osim silikata sadrži: kalcijev karbonat i oksid kao punila, železov oksid kao agens za boju, te cirkonijev oksid za radiokontrastnost, dok se tekućina sastoji od kalcijevog klorida (akcelerator), te hidrosolubilnog polimera (agens za smanjenje količine vode). Djeluje na način da inducira mineralizaciju, te apoziciju tercijarnog dentina stimuliranjem odontoblasta. Osim toga ima i antibakterijska svojstva, jer tijekom stvrdnjavanja dolazi do stvaranja kalcijevog hidroksida i porasta pH vrijednosti. Prednosti Biodentinea su: kratko vrijeme stvrdnjavanja (12 min.), lako rukovanje, mehanička svojstva slična dentinu, te dobra rubna prilagodljivost (19).

Biodentine je materijal izbora za direktno prekrivanje, jer po svemu sudeći ima sva potrebna svojstva za postupak revaskularizacije pulpe. Osim što posjeduje slična mehanička svojstva kao ljudski dentin, svojom ekspanzijom i plastičnom podatnošću uspijeva tijesno zatvoriti ulaz u korijenski kanal. Pritom ne boji zube i posjeduje nisku razinu toksičnosti (7).

11. POSTENDODONTSKA OPSKRBA ZUBA

Osim dezinfekcije korijenskog kanala i uporabe prikladnog ekstracelularnog matriksa, kvaliteta koronarnog ispuna je također jako važna, kako bi se postigao uspjeh revaskularizacijskog zahvata. Ovakav kritičan zahtjev se može ispuniti uporabom bakterijski-nepropusnog ispuna, koji može biti kompozit, staklenoionomerni cement modificiran smolom i ostale njihove kombinacije (13)

Za završni ispun koji bi trebao biti u potpunosti nepropustan, nije toliko važan materijal izbora, koliko važnost da bude hermetičan i postojan (7).

12. EVALUACIJA USPJEHA

Uspjeh postupka revaskularizacije pulpe može se evaluirati kroz određene parametre (1):

1. zub bez simptoma i periapikalne patologije
2. debljina dentinskih zidova povećana i apeksni otvor zatvoren
3. nastavak rasta i razvoja korijena
4. stvaranje dentinskog mosta ispod MTA 1 godinu nakon zahvata (3).
5. pozitivni ili negativni odgovor pulpe na testove vitaliteta
6. razina radiolucencije na RTG snimkama
7. stupanj diskoloracije zuba nakon primjene trostruke antibiotske paste (TAP)
8. histološke karakteristike regeniranog tkiva, kao što je dentin, cement i kost

13. KLINIČKI POSTUPAK

13.1. Prva posjeta

- **Postavljanje koferdama i premazivanje zuba sa 10% otopinom Betadinea** (7)
- **Aplikacija lokalnog anestetika** (Slika 4)



Slika 4. Lokalna anestezija. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

- **Irigacija i dezinfekcija**-Izrađuje se pristupni kavitet i drenira gnoj ukoliko postoji (Slika 5 i 6).



Slika 5. Izrada pristupnog kaviteta. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić



Slika 6. Pristupni kavitet. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Instrumentacija se ne provodi. Uklanjanje nekrotične pulpe postiže se isključivo laganom irigacijom s NaOCl, jer ima svojstvo otapanja tkiva i snažno antimikrobno djelovanje (Slika 7).



Slika 7. Irigacija korijenskog kanala s NaOCl. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Primarno ispiranje s NaOCl se može kombinirati s EDTA (koja je minimalno citotoksična i otvara dentinske tubule) i na taj način omogućuje bolju penetraciju irigansa i medikamenata u zakutke korijenskog kanala i dentinske tubule. Ukoliko se koristi EDTA, preporuča se međuispiranje s NaOCl, kako bi se izbjeglo moguće stvaranje precipitata (7). Ispire se s 20 ml otopine NaOCl u koncentracijama od 1.25% do 5.25% i ostavlja se da agens djeluje 10 minuta (1).

Inicijalno ispiranje NaOCl se nastavlja s ispiranjem 5 ml fiziološke otopine (0.9% NaCl), kako bi se izbjeglo stvaranje neželjenog narančasto-smeđeg precipitata para-kloranilina (PCA), koji nastaje reakcijom NaOCl i CHX, a time i diskoloracija zuba u smeđu boju. Osim toga, pokazalo se da je precipitat citotoksičan i zatvara ulaze u dentinske tubuluse (3, 22). Završno ispiranje se izvodi s 10 ml 2% CHX. CHX se koristi kao završni irigans, jer ima snažno antibakterijsko djelovanje i supstantivan je. Prilikom irigacije s NaOCl, treba paziti da igla stoji labavo u kanalu i da se irigans aplicira polagano. Igla bi trebala biti u kanalu postavljena 2 mm kraće od apeksnog otvora. Radna duljina se odredi korištenjem RTG snimke (2-3 mm kraće od apeksa) (6), Treba paziti da agensi ostanu isključivo unutar kanal. Korijenski kanal se suši korištenjem sterilnih papirnatih štapića (paper points) (3) (Slika 8).



Slika 8. Sušenje korijenskog kanala papirnatim štapićem (paper point).

Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Ostali irigansi, koji se navode u literaturi i pokazuju uspijeh u ispiranju korijenskih kanala su povidon-jodid i 3% vodikov peroksid (12).

- **Trostruka antibiotska pasta (TAP)**-TAP pasta (metronidazol, ciprofloksacin i minociklin) ili anternativna pasta s cefaklorom (umjesto minociklina) se zamješa u kremastu konzistenciju i unosi u kanal uz pomoć lentulo spirale na sporom kolječniku ili korištenjem K-file proširavača s okretima suprotnim kazaljci na satu (1) (Slika 9).



Slika 9. Aplikacija trostruke antibiotske paste (TAP) u korijenski kanal s lentulo spiralom. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

- **Privremeni ispun**-Vatica i SIC se postavljaju na 4 tjedna (12) (Slika 10).



Slika 10. Izrada privremenog SIC ispuna. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

13.2. Druga posjeta

- **Postavljanje koferdama i premazivanje zuba sa 10% otopinom Betadinea**
- **Aplikacija lokalnog anestetika bez vazokonstriktora**
- **Irigacija i dezinfekcija-**TAP se uklanja (i ponovno postavlja ukoliko je potrebno) korištenjem 1.25-5.25% NaOCl, fiziološke otopine i 2% CHX. Instrumentacija se ne provodi.
- **Poticanje krvarenja i formiranje krvnog ugruška-**krvarenje apikalnog tkiva izvan korijenskog kanala se potiče sa sterilnom endodontskom iglom ili iglom za davanje anestezije (Slika 11).



Slika 11. Poticanje krvarenja. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Kada krv približno dosegne razinu caklinsko-cementnog spojišta (CCS), postavi se sterilna kuglica vatice u koronarnu trećinu kanala (Slika 12).



Slika 12. Krvarenje periapikalnog područja u korijenski kanal. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Potrebno je 15 minuta da se stvori krvni ugrušak (7) (Slika 13).



Slika 13. Formiranje intrakanalnog uzgruška. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Druga metoda koja se koristi kod poticanja krvarenja je ta da se endodontska iglica lagano savije na vrhu i umoči u EDTA (23).

a) PRP kao dodatak krvnom matriksu.

Pacijentu se vadi čista krvi iz antikubitalne vene. Izvađena krv se postavlja u sterilnu, staklenu epruvetu obloženu antikoagulantom (citrat dekstroza). Cijela krv se prvotno cetrifugira u dva akta:

1. Prvi je sporo centrifugiranje na 2400 o/min 10 min., kako bi se razdvojio fibrin obogaćen trombocitima (PRP) i plazma siromašna trombocitima (PPP) od hematokrita kao taloga.
2. U drugom aktu opet se centrifugiraju sakupljeni PRP i PPP u tzv. brzom centrifugiranju na 3600 o/min 15 min.

Intrakanalno krvarenje se potiče kao i u prethodnom opisu. Svježe pripremljeni PRP se namoči na sterilnu spužvicu kolagena (Metrogene, Septodont, France) dimenzija 1 mm^2 x 1 mm^2 i postavi u kanal i pogurne u srednju trećinu kanala s ručnim pluggerom #30 (13).

b) PRP kao nadomjestak krvnom matriksu.

Krv se izvadi i pripremi kao u gornjem slučaju, ali se ne inducira krvarenje, već se PRP, koji je želatinozne konzistencije kondenzira u kanal koristeći se ručnim pluggerom sve dok se ne dosegne razina CCS (9).

- **Aplikacija MTA**-bijeli MTA (da bi se izbjegla diskoloracija) se miješa prema preporukama proizvođača. Prvotno se nosi i postavlja u koronarnu trećinu kanala s MTA-nosačem i nakon toga se kompaktira s vlažnom vaticom ili sterilnim proširivačem (Slika 14).



Slika 14. Aplikacija mineral trioksid agregata (MTA) u korijenski kanal.

Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Kompaktira se do 5 mm u korijenski kanal (Slika 15).



Slika 15. Kompakcija mineral trioksid agregata (MTA) u korijenski kanal. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Preporuča se aplikacija MTA u dva sloja, jer se time dobiva ispun, koji odlično brtvi. Sterilna vatica umočena u fiziološku otopinu se postavlja preko MTA i pristupni kavitet se zatvara s privremenim restaorativnim materijalom (IRM, Cavit) na 12- 24 sata (1, 21).

Zadržavanje MTA dalje od apeksa može biti izazovno. Zbog slabe snage krvnog ugruška, može doći do urušavanja materijala, što može negativno utjecati na ishod

postupka. Tehnika koja se pokazala učinkovitom u kontroli postavljanja MTA je postavljanje kolagenog matriksa preko krvnog ugruška prije kondenzacije MTA (12).

- **Postendodontska opskrba**-nakon 2 dana, uklanja se privremeni ispun i postavljena vatica,te se izrađuje definitvna restauracija sa smolom-modificiranim GIC i/ili kompozitom (12). (Slika 16).



Slika 16. Postendodontska opskrba zuba. Preuzeto: Tomislav Škrinjarić

Pojedini autori ostavljaju vaticu i privremeni ispun i do 2 tjedna. Nakon uklanjanja istog, može se dogoditi da je MTA smješten malo apikalnije. U tom slučaju prazan dio kanala treba ispuniti nekom od termoplastičnih tehnika punjenja korijenskog kanala (npr. Obtura II) (2).

- **Kontrola uspjeha**-pregled svaka 3 mjeseca i praćenje razvoja korijena i zatvaranja apeksa (3).

14. RASPRAVA

Uspjeh regenerativne endodoncije ovisi o tipu i duljini trajanja infekcije, stanju pulpe u trenutku kada je zahvat započeo, domaćinu i veličini apeksnog otvora . Revaskularizacija je predvidljivija kod zubi s otvorenim apeksima. Također je primijećeno kako replantacija avulziranog zuba s apeksnim otvorom od otprilike 1.1 mm pokazuje veću vjerojatnost revaskularizaciji. Ovo upućuje na to da revaskularizacija nekrotične pulpe kod potpuno zatvorenog apeksa možda zahtjeva instrumentaciju zubnog apeksa i povećanje promjera apeksnog otvora na 1 do 2 mm, kako bi se omogućilo optimalno krvarenje u sustav korijenskog kanala.

Obilno krvarenje kroz široki apeksni otvor može biti važan faktor u očuvanju i poticanju vitaliteta stanica pulpe. Nezatvoreni apeksni otvor olakšava urastanje tkiva u korijenski prostor i bogat je izvor mezenhimalnih matičnih stanica koje potječu od apikalne papile.

Dob pacijenta također može igrati značajnu ulogu u uspjehu postupka revaskularizacije, budući da su neke studije dokazale da mlađi pacijenti imaju veću sposobnost cijeljenja i njihove matične stanice imaju veću sposobnost regeneracije.

Druga bitna značajka koja dopinosi uspjehu zahvata je neprimjenjivanje instrumentacije u toku zahvata. Glavni razlog je prevencija potencijalne frakture tankih, nepotpuno razvijenih korijenova i izbjegavanje stvaranja zaostatnog sloja, koji bi zatvorio dentinske tubuluse.

Bitan aspekt ove vrste zahvata je i korištenje intrakanalnih irigansa (NaOCl, CHX) s primjenom antibiotika (ciprofloksacin, metronidazol i minociklin) na

nekoliko tjedana. Ova kombinacija antibiotika uspješno dezinficira korijenske kanale i povećava revaskularizaciju. Budući da NaOCl sam ne može u potpunosti dezinficirati površinu korijena, dodan je CHX, jer je supstantivan i ima jak antimikrobni učinak. Dezinfekcija korijenskog kanala se većinom provodi kemijskom obradom, a ne kemomehaničkom (20).

Današnji protokoli za revaskularizaciju mladih trajnih zubi s apikalnim parodontitisom obično predlažu uporabu pola snage (2.5%) ili punu snagu (5,25%) NaOCl kako u prvoj, tako i u drugoj posjeti. Istraživanja pokazuju da uporaba nižih koncetracija NaOCl utječe na očuvanje vitaliteta postojećih stanica pulpe, a time i na uspjeh terapije. Čini se da kliničari zapravo sami sebi umanjuju uspjeh korištenjem preporučenih koncentracija NaOCl. Potrebni antimikrobni učinak i otapanje nekrotičnog tkiva se postiže u prvoj posjeti, korištenjem pune ili polovine koncentracije NaOCl zajedno s postavljenom trostrukom antibiotskom pastom. Upravo zato se čini logičkim da se u drugoj posjeti posegne s razrijeđenim NaOCl, kako bi se očuvao vitalitet stanica pulpe. Smanjena koncentracija bi trebala očuvati okoliš korijenskog kanala povoljnim za proliferaciju stanica. Lovelace i suradnici smatraju da je isključivo uporaba fiziološke otopine (0.9% NaCl) u drugoj posjeti kao jedinog irigansa dovoljna da bi se zahvat uspješno proveo. Istraživanja Omidbakhsh pokazuju kako razrijeđena koncentracija od 0.04% NaOCl ima značajna antimikrobna svojstva i ne ugrožava vitalitet stanica pulpe . Održavanje postojećeg vitaliteta pulpe u postupku revaskularizacije igra jednu od vodećih uloga, koje utječu na uspješan ishod zahvata. Budući da trostruka antibiotska pasta, koja se koristi u brojnim istraživanjima revaskularizacije, ima izvrsna antimikrobna svojstva i pulpno tikvo je dobro podnosi, korištenje viših koncentracija NaOCl, osobito u drugoj

posjeti, može biti štetno na vitalne pulpne stanice. Korištenje manjih koncentracija NaOCl može smanjiti citotoksični efekt ukoliko se protisne kroz apikalni otvor. Ovakva promjena u protokolu zahvata revaskularizacije bi mogla voditi do povećanja kliničke uspješnosti zahvata (23).

Trostruka antibiotska pasta (TAP) se pokazala uspješnom u poticanju i popravku periapikalnog tkiva. Dokazana je klinička uspješnost TAP kod periapikalnog parodontitisa. Sistemsko ordiniranje antibiotika zahtjeva suradnju pacijenta i održavanju terapijske doze tako da se lijek apsorbira u probavnom sustavu i distribuira krvožilnim sustavom do inficiranog mjesta u tijelu. Inficirano područje zahtjeva normalnu krvnu opskrbu, koja ne postoji u slučaju nekrotičnih zubi i zubi bez vitalnog pulpnog tkiva. Upravo zato se primjenjuje lokalna antibiotska terapija, koja je daleko učinkovitija od peroralnog uzimanja lijeka. Mikroorganizmi u dentinskim tubulusima čine rezervoar, pri čemu se korijenski kanal i periapikalno tkivo može ponovno inficirati. Portenier i suradnici su pokazali da dentin sam po sebi ima inhibitorni učinak na baktericidni učinak intrakanalnih lijekova, kao što je kalcijev hidroksid. William Windley je primijetio statistički značajnu redukciju bakterija, tako što je pratio protokol irigacije i aplikacije TAP. 90% bakterija je preživjelo irigaciju s 10 ml 1.25% NaOCl. Kako god, udio preživljeavaja bakterija pao je na 30% nakon 2 tjedna djelovanja TAP. Zabrinjava bakterijska rezistencija, koja se može javiti nakon uporabe TAP. Minociklin vjerojatno izaziva diskoloraciju. Zhibodeau i Trope predlažu da se minociklin zamijeni cefaklorom, kako bi se prevenirala diskoloracija, ali je ona zapravo na taj način samo smanjena. Diskoloracija vezana uz tetraciklinsku skupinu antibiotika se vezuje uz fotoreakciju (14). Postavlja se pitanje, je li vrijedno odreći se koristi učinka minociklina

mijenjajući ga za cefaklor, zbog diskoloracije? Ne bi li trebalo odmah zabrtviti dentinske tubuluse i izbjeći koronarnu diskoloraciju? (7). Upravo zato treba ograničiti prisustvo TAP u prostor kanala, kako bi se izbjegla diskoloracija krune (14).

Krvni ugrušak se može dobiti iritacijom bilo kojeg preostalog vitalnog pulpnog tkiva korištenjem endodontske sonde u zubi s nezatvorenim apeksom ili instrumentacijom zuba 1 do 2 mm preko apeksa, kako bi se potaklo krvarenje u kanalni sustav. Formiranje krvnog ugruška (npr. fibrina) zarobljava stanice sposobne za stvaranje novog tkiva (20).

Kako god, stvaranje intrakanalnog krvnog ugruška nije uvijek predvidljivo. Krvarenje može biti smanjeno ukoliko se koristi $Ca(OH)_2$ kao međuposjetni lijek. $Ca(OH)_2$ može izazvati koagulacijsku nekrozu okolnog tkiva te uništiti preostalo vitalno tkivo, koje potencijalno ima sposobnost diferenciranja u novu pulpu (14). Ugrušak može biti kompromitiran i ukoliko se koristi vazokonstriktor (adrenalin) dodan lokalnom anestetiku. Koncentracija faktora rasta je također nepredvidljiva u krvi. Nadalje, nakon formiranja ugruška, eritrociti podliježu nekrozi, utječući na svojstva matriksa. Upravo da bi se nadišli ovakvi nedostaci, korištenje plazme bogate trombocitima (PRP) je izuzetno poželjno. PRP stabilizira postojeći krvni ugrušak i povećava angiogenezu. Nedostatak je potreba za vađenjem krvi i specijalna oprema za pripravljanje PRP (13).

Budući da se revaskularizacija pokazala uspješnom samo kod zubi s dezinficiranim korijenskim kanalima, važno je naglasiti koliko je važna uloga koronarnog ispuna. Koronarni ispun treba biti nepropustan i onemogućiti invaziju bakterija u pulpni prostor, prije nego što revaskularizacija uopće započne. Neke

studije nisu koristile MTA (20). Umjesto njega pristupni kavitet je zatvoren s GIC tako da se materijal postavi 4 mm duboko u koronarni dio korijenskog kanala, te su na taj način postignuti slični rezultati (1).

Dentalna trauma može prekinuti neurovaskularni snop zuba i dovesti do nekroze i prekida razvoja korijena zuba. Tradicionalni pristup liječenju nekrotičnih i nerazvijenih trajnih zubi bila je apeksifikacija s $Ca(OH)_2$ ili MTA. Ona ne dovodi do daljnjeg zadebljanja dentinskih zidova i povećanja duljine korijenskog kanala. Teško je dobiti prikladno punjenje kod zubi sa široko otvorenima apeksima, korištenjem konvencionalnih endodontskih metoda. Dugoročno korištenje $Ca(OH)_2$ ima nekoliko nedostataka, kao što je potreba za višestrukim posjetama, vjerojatna rekontaminacija korijenskih kanala kroz dulji period vremena liječenja i povećana lomljivost korijenskog dentina, koja povećava rizik od buduće frakture cervikalnog dijela korijena. Alternativni materijal izbora za apeksifikaciju je MTA i pokazao je veliku razinu uspjeha (14). Unatoč tome, *in vitro* studije su pokazale da $Ca(OH)_2$ i MTA sa svojim visokim pH dovode do ozbiljnog slabljenja dentinskog zida u razdoblju od 2 tjedna do 2 mjeseca. Ipak, uzorci s MTA uspjevaju vratiti svoje mehaničke značajke, kao što je lomna žilavost, što nije slučaj kod $Ca(OH)_2$ (7).

Važno pitanje koje se postavlja je podrijetlo novog pulpnog tkiva. Prije svega, nije jasno je li novo tkivo pulpa ili ne, ali klinički slučajevi koji su opisani do danas navode uspješnost u daljenjem razvoju korijena i pozitivnim reakcijama na testove pulpe, kao što su pozitivan test na toplinu i električni test pulpe (ETP).

1. Jedna mogućnost je da nekolicina pulpnih stanica ostaje u apeksnoj trećini korijenskog kanala, iako je većinom pulpa avitalna i inficirana. Stanice moraju imati dostupnu opskrbu kisikom da bi opstale i upravo je to razlog zašto stanice u

koronarnoj trećini pogođene hipoksijom ne preživljavaju (20). Stanice koje u apikalnoj trećini preživljavaju su stanice pulpe, multipotentne matične stanice pulpe, matične stanice parodontnog ligamenta i matične stanice dentalne papile (3). Bogati krvni protok kroz široki apeksni otvor može biti faktor u očuvanju vitaliteta stanica pulpe u apeksnoj trećini. Te stanice proliferiraju i diferenciraju se u odontoblaste pod organizacijskim utjecajem Hertwigove epitelne ovojnice, koja je prilično otporna na destrukciju čak i u prisutnosti upale. Novodiferencirani odontoblasti nakon toga odlažu tercijarni dentin na područje apeksa i postranične stijenke korijena povećavajući time duljinu korijena i debljinu dentinskih zidova.

2. Druga mogućnost je radiografska evidencija odloženog tvrdog zubnog tkiva, koja možda nastaje zbog urastanja dentina, cementa ili kosti (20).

   Kako god, treba ukazati na to da je nastavak rasta korijena nakon apeksogeneze fiziološki proces, jer je radikularni dio pulpe očuvan i vitalan. Međutim, kod mladih zubi koji su pretrpjeli apikalni parodontitis i potvrgnuti su zahvatu revaskularizacije, novonastalo tkivo se opisuje kao parodontu slično vezivno tkivo, a stečena duljina korijena i zadebljanje dentinskih zidova se pripisuje novonastalom cementu ili cementu sličnom tkivu (24).

Postoji nekoliko prednosti revaskularizacije korištenjem krvnog ugruška. Tehnika je vrlo jednostavna i može biti provedena korištenjem trenutačno dostupnih materijala i lijekova (cost benefit). Povrh toga, smanjujemo rizik na minimum od stvaranja imunosne reakcije i mikrobne transmisije, tako što koristimo pacijentove vlastite krvne stanice, umjesto tkivnog inžinjerstva. Vrijeme liječenja je znatno smanjeno.

Kako god, sigurno postoje mane ovog zahvata i potrebne su dodatne studije s dugoročnim ishodom, kako bi se u potpunosti shvatio potencijal ove tehnike.

Potpuna obliteracija kanala je jedna od mogućnosti, koja može kompromitirati prognozu zahvata. U slučaju kada je postavljenje nadogradnje i krunice uključeno u terapijski plan, revaskularizacija nije pravi zahvat izbora, jer vitalno tkivo u apikalne 2/3 kanala može biti povrijeđeno postavljanjem kolčića. Također, objašnjenje krvnog ugruška i njegovog sastava je prilično nepouzdano, budući da različita količina i vrsta stanica može biti ulovljena u fibrinske niti. Upravo radi toga tkivno inžinjerstvo teži izradi standarnog matriksa, koji se sastoji od definirane količine i sastava stanica. Čini se vrlo vjerojatnim da sastav stanica pokazuje velike varijacije u količini i sastavu kod starijih pacijenata (cirkulacija matičnih stanica smanjena) i može voditi do varijacija u ishodu zahvata (20).

Klinički slučajevi jasno pokazuju da je pod određenim uvjetima moguća regeneracija tkiva kod nekrotičnih zubi sa širokim apeksnim otvorima i naposljetku pozitivna reakcija na toplo, električni test pulpe (EPT) i laser doppler flowmetriju (LDF). Istraživanja na životinjama su dokazala da su novonastala tkiva dentin ili cement ili kost (1). Opisali su prisutnost značajne neovaskularizacije i prisutnost stanica vezivnog tkiva. Upravo zbog prisutnosti različitog tkiva smatraju da ovaj postupak nije revaskularizacija pulpe, nego proces tkivne regeneracije. Nemogućnost seciranja ljudskih zubi nakon revaskularizacije je hendikep u razumijevanju ovog postupka. Isključivo rentgenske snimke i primjena laser doppler flowmetrije (LDF) nam može dati ideju o uspješnosti zahvata *in vivo*. Test na hladno se također smatra dobrim indikatorom uspjeha (7).

Idealan ishod regenerativnog postupka je asimptomatski zub, koji više ne treba ponovne zahvate. Do danas, revaskularizacija pulpe se većinom primijenjivala na mladim pacijentima, budući da oni imaju visoku razinu matičnih stanica i zube s

otvorenim apeksima. Fibrinski matriks je ekstremno nepouzdan, ali se i dalje najviše primijenjuje. Kako bi se razvili široko dostupni i predvidljiviji zahvati, trebaju se uzeti u obzir alternativne regeneracijske metode. One se odnose na uporabu matriksa načinjenog od fibrina, ubrizgavanjem matičnih stanica u korijenski kanal. Matične stanice mogu biti uzete s različitih tkiva, kao što je bukalna mukoza dobivena biopsijom, matičnim stanica dobivenim iz pupčane vrpce itd. Kako god, alternativne metode trebaju biti istražene pretklinički *in vitro* studijama, studijama na životinjama i naposljetku kliničkim ispitivanjima, koje će doprinijeti boljitku čovječanstva (20).

15. ZAKLJUČAK

Regenerativna endodoncija je novo područje u nastajanju, koje se koncentrira na zamijeni traumatiziranog i bolesnog pulpnog tkiva zdravim tkivom kod mladih, trajnih zubi s nezavršenim rastom i razvojem korijena. Bavi se cijeljenjem oštećenih zubnih tkiva, uključujući dentin, pulpu, cement i parodontni ligmanent.

Kada je kanal valjano dezinficiran, upalni proces se povlači i tkiva mogu proliferirati. Budući da je infekcija korijenskog kanala polimikrobna, potrebno je koristiti kombinaciju lijekova. Trostruka antibiotska pasta (TAP) sadržava bactericidne antibiotike (metronidazol, ciprofloksacin) i bakteriostatski (minociklin). TAP je biokompatibilna i uništa 99% bakterija u kanalu (14).

Revaskularizacija nezrelih zubi s apikalni parodontitisom ovisi najviše o trijasu (7):

1. dezinfekciji kanala
2. matriksu u koji urasta novo tkivo (krvni ugrušak)
3. bakterijski nepropustnom ispunu koji zatvara pristupni kavitet

Stvaranje novog i funkcionalnog tkiva zahtjeva tri ključna elementa (7):

1. matične stanice
2. faktore rasta
3. matriks

Mnogi koraci u postupku revaskularizacije su tehnički izazovni, a podaci o uspješnosti ovog zahvata su većinom svedeni na opise kliničkih slučajeva. Pokazalo se da je revaskularizacija pulpe uspješna i kao zahvat ima veliku korist za pacijenta. Stoga je vrijedi pokušati provesti, a ako i ne uspije, uvijek se može pribjeći tradicionalnijim metodama (apeksifikacija) (12).

16. SAŽETAK

Regenerativna endodoncija u dječjoj stomatologiji

Revaskularizacija pulpe je relativno nova i obećavajuća biološka metoda liječenja mladih trajnih zubi s nezavršenim rastom korijena. Revaskularizacija ovih zubi se temelji na ideji da matične stanice zubne papile mogu preživjeti nekrozu pulpe, čak i u prisutnosti periapikalne upale. Ove stanice imaju sposobnost stvaranja visoko vaskulariziranog tkiva. Nadalje, potrebna je minimalna mehanička instrumentacija da se očuvaju matične stanice i ionako tanki dentinski zidovi. Preporuča se kemijska dezinfekcija s NaOCl, CHX i intrakanalna uporaba trostruke antibiotske paste (TAP). TAP se smatra zlatnim standardom za ovu vrstu zahvata, a sastoji se od jednakih omjera metronidazola, ciprofloksacina i minociklina. Namjernim poticanjem krvarenja iz periapeksa i stvaranjem intrakanalnog krvnog ugruška, dobiva se matriks za stanice koje potječu iz periapikalne regije. Ne samo krv, već i plazma bogata trombocitima, te fibrin bogat trombocitima služe kao bogati izvor faktora rasta i mogući dodatak ili nadomjestak postojećem matriksu, kako bi se poboljšao ishod zahvata. Koronarno treba napraviti bakterijama nepropustan ispun, kako bi se spriječila invazija istih u prostor pulpe. MTA ima izvrsne opturirajuće sposobnosti, jer stvara tvrdu barijeru i potiče aktivnost signalnih molekula na rast matičnih stanica. Konačan ispun treba biti, što je više moguće, nepropustan i postojan. Mogu se koristiti kompoziti i smolom-modificirani staklenoionomerni cementi. Regenerativna terapija zahtijeva manji broj posjeta za razliku od apeksifikacije. Stimulira rast korijena u dužinu, zatvaranje apeksa i učvršćuje dentinske zidove odlaganjem tvrdog zubnog tkiva.

17. SUMMARY

Regenerative endodontics in pediatric dentistry

Pulp revascularization is a relatively new and promising biological method in the treatment of immature permanent teeth. The revascularization of these teeth is based on the concept that vital stem cells in the apical papilla can survive pulpal necrosis, even in the presence of periapical infection. These cells have the ability to generate a highly vascularized living tissue. Therefore, a minimal mechanical instrumentation is recommended to preserve steam cells and an already thin dentinal walls. Chemical disinfection with NaOCl, CHX and intracanal placement of triple antibiotic paste (TAP) is recommended. A TAP is considered to be the golden standard for this procedure containing equal proportions of metronidazole, ciprofloxacin and minocycline. An intentional induction of bleeding from peri-apex and a formation of an intra-canal blood clot acts as a matrix for the cells from the periapical area. Not only the blood, but also the platelet-rich plasma and the platelet-rich fibrin are a rich source of growth factors and a potential addendum or substitute matrix which improve the outcome of the procedure. A bacteria-tight seal should be created coronally to inhibit bacterial invasion into the pulp space. MTA is considered to have excellent sealing ability, because it creates a hard barrier and also provides signaling molecules for the growth of stem cells. Final hermetic filling should be as airtight as possible and sustainable. Composites or resin-modified glass ionomer cements can be used. The regenerative therapy requires less dental appointments when compared to the apexification and provides root elongation, apex closure as well as reinforcement of lateral dentinal walls with deposition of hard dental tissue.

18. LITERATURA

1. Pramila R, Muthu MS. Regeneration potential of pulp-dentin complex: Systematic review. J Conserv Dent. 2012;15(2):97-103.
2. Duck-Su K, Hae-Jin P, Je-Ha Y, Ji-Sung S, Gil-Joo R, editors. Long-term follow-ups of revascularized immature necrotic teeth: three case reports. Int J Oral Sci. 2012;4(2):109–13.
3. Murali S, Raju K, Singh Yadav S, Sita Rama Kumar M. Revascularization of Immature Mandibular Premolar with Pulpal Necrosis - A Case Report. J Clin Diagn Res. 2014;8(9):29–31.
4. Avery JK. Essentials of oral histology and embriology: a clinical approach. second edition. St Louise: Mosby, Inc; 2000 p. 64-7.
5. Oral Histology: Slide Tooth Development [homepage on the Internet]; Available from: http://dentsonline.blogspot.com/2009/12/oral-histology-slide-tooth-development.html.
6. Bansal R, Jain A, Mittal S, Kumar T, Kaur D. Regenerative endodontics: a road less travelled. J Clin Diagn Res. 2014;8(10):20-4.
7. Namour M, Theys S. Pulp revascularization of immature permanent teeth: a review of the literature and a proposal of a new clinical protocol. Scientific World Journal. 2014:7(3):75-83.
8. Linčir I, i sur. Farmakologija za stomatologe. 3. izd. Zagreb. Medicinska naklada; 2011. p. 66-121.

9. Johns DA, Shivashankar VY, Krishnamma S, Johns M. Use of photoactivated disinfection and platelet-rich fibrin in regenerative Endodontics. J Conserv Dent. 2014;17(5):487–90.
10. Shima, S. et al. "Antimicrobial action of ε-poly-L-lysine". Journal of Antibiotics. 1984;37(11):1449–55.
11. Photoactivated disinfection (PDA): paintball endodontics. Rationale, applications and instructions for use [homepage on the Internet]; Available from: http://www.dentmaster.ru/articles/39.
12. Chandran V, Chacko V, Sivadas G. Management of a Nonvital Young Permanent Tooth by Pulp Revascularizationnt. J Clin Pediatr Dent. 2014;7(3):213–6.
13. Jadhav GR, Shah N, Logani A. Comparative outcome of revascularization in bilateral, non-vital, immature maxillary anterior teeth supplemented with or without platelet rich plasma: A case series. J Conserv Dent. 2013;16(6):568–72.
14. Vijayaraghavan R, Mathian VM, Sundaram AM, Karunakaran R, and Vinodh S. Triple antibiotic paste in root canal therapy. Pharm Bioallied Sci. 2012;4(2):230–3.
15. Sarkozy G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. Vet Med Czech. 2001;46:257-74.
16. Grouhi M, Hummel D, Roifman CM. Anaphylactic reaction to oral cefaclor in a child. Pediatrics. 1999;103(4):50-1.
17. Vandžić M, Miletić I, Baraba A. Primjena mineral trioksida u endodonciji – prikaz slučaja. Sonda 2014; 15(28):62-4.

18. Camilleri J. The chemical composition of mineral trioxide aggregate. Journal of Conservative Dentistry: J Conserv Dent. 2008;11(4):141-3.
19. Priyalakshmi S, Manish R. Review on Biodentine – A Bioactive Dentin Substitute. IOSR Journals. 2014;13:13-7.
20. Dudeja PG, Grover S, Srivastava D, Dudeja KK, and harma V. Pulp Revascularization- It's your Future Whether you Know it or Not?. J Clin Diagn Res. 2015;9(4):1–4.
21. Aggarwal V, Miglani S, Singla M. Conventional apexification and revascularization induced maturogenesis of two non-vital, immature teeth in same patient: 24 months follow up of a case. J Conserv Dent. 2012;15(1):68–72.
22. Homayouni H, Majd NM, Zohrehei H, Mosavari B, Adel M, Dajmar R, Homayouni A. The Effect of Root Canal Irrigation with Combination of Sodium Hypo-chlorite and Chlorhexidine Gluconate on the Sealing Ability of Obturation Materials. Open Dent J. 2014;8:184–7.
23. Essner MD, Javed A, Eleazer PD. Effect of sodium hypochlorite on human pulp cells: an in vitro study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011;112(5):662-6.
24. Forghani M, Parisay I, Maghsoudlou A. Apexogenesis and revascularization treatment procedures for two traumatized immature permanent maxillary incisors: a case report.Restor Dent Endod. 2013;38(3):178–81.
25. Linčir I, i sur. Farmakologija za stomatologe. 3. izd. Zagreb. Medicinska naklada; 2011. p. 323-32.

19. ŽIVOTOPIS

Martin Narančić rođen je 18. lipnja 1988. godine u Zadru. Osnovnu školu je završio u Posedarju, a Opću gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru. Maturirao je s odličnim uspjehom 2007. godine i iste godine upisuje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno se služi engleskim i pasivno njemačkim jezikom.