

Medikamenti u endodonciji

Ria Kljajić¹
Lidija Dujmenović¹
Prof. dr. sc. Nada Galić²

[1] Studentice 6. godine
[2] Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Endodontska infekcija je polimikrobna. Uzročnici su brojne vrste mikroorganizama (MO) različite virulencije. Najčešći MO u endodontskom prostoru, pri čemu prevladavaju anaerobi, su *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella* (nepigmentirana), *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Capnocytophaga ochracea*, *Veilonella parvula*, *Selenomonas sputigena* i dr. Primarni cilj endodontske terapije je ukloniti što više bakterija i osigurati okoliš u kojem preostale bakterijske vrste ne mogu preživjeti. Uklanjanje MO iz korijenskih kanala (KK) obavlja se mehaničkim i kemijskim čišćenjem, primjenom intrakanalnih medikamentata, ako se radi višeposjetna endodoncija te, po potrebi, primjenom antibiotske zaštite (peroralna ili parenteralna). Često se kombiniraju različite tehnike i medikamenti, koji pomažu u eliminaciji bakterija, ali i u uklanjanju upale i boli, te, ako postoji, apikalnog eksudata. Najčešće primjenjivani medikamenti u endodonciji su intrakanalni medikamenti, sredstva za ispiranje korijenskih kanala, analgetici te antibiotici.

1. Intrakanalni medikamenti

Intrakanalni medikamenti se rabe kao međuposjetni ulošci kod višeposjetne endodoncije. Od suvremenih intrakanalnih medikamentata očekuje se da imaju antimikrobni učinak na pulpu i periapikalno, odnosno periradikularno područje, da pretvaraju preostali intrakanalni sadržaj u inertan materijal i sprječavaju ili kontroliraju bol poslije endodontskog zahvata. Idealan intrakanalni medikament trebao bi uništavati MO u KK koji se

nisu uspjeli ukloniti instrumentacijom i spriječiti bakterijsku rekolonizaciju, imati dugotrajan antimikrobni učinak, pomoći pri uklanjanju organskog tkiva, penetrirati u tubule korijenskog dentina, biti neškodljiv za periradikularno tkivo, imati analgetsko djelovanje, poticati apeksifikaciju, ne utjecati na privremeni ispun i ne difundirati kroz njega, lako se aplicirati i ukloniti iz kanala, biti radiokontrastan i ne bojiti zub te biti neosjetljiv na organski materijal. Najčešće korišteni intrakanalni medikamenti su: fenoli, aldehidi, halidi, steroidi, antibiotici, kalcijev hidrok-sid i razne kombinacije.

1.1. Fenoli

Fenoli su snažna antimikrobna sredstva i to samo kad se postave u izravan dodir s MO. Djeluju kratko vrijeme (oko 24 sata). Imaju prodoran, oštar miris i neugodan okus koji probija kroz privremeni ispun te su citotoksični. U najpoznatije fenole ubrajamo eugenol, kamforirani monoparoklorfenol (CMCP), paroklorfenol (PCP), kamforirani paroklorfenol (CPC), metakrezilacetat (krezatin), krezol, krezot, timol.

1.2. Aldehidi

Aldehidi, formaldehidi i formokrezoli (kombinacija formaldehida i krezola) i glutaraldehidi pripadaju fiksativima. To su snažna antimikrobna sredstva koja uspješno fiksiraju vitalno tkivo za histološke studije. Kod fiksacije vitalnog i nekrotičnog tkiva u korijenskom kanalu mogu postati toksični i antigeni za organizam domaćina i štetni za periradikularno tkivo. Najpoznatiji aldehidi su formokrezol i glutaraldehidi. Formaldehidi u stomatologiji se dodaju radi pojačanja

farmakološkog učinka, iz tehničkih razloga ili za konzerviranje. Pokazuju vrlo visoku kemijsku reaktivnost sa slobodnim aminoskupinama proteina koje pritom denaturiraju. Istraživanja pokazuju da su citotoksični, mutageni i kancerogeni.

1.3. Halidi

Najpoznatiji halidi su natrijev hipoklorit i jod kalij jodid.

1.4. Lokalni steroidi

Upotrebljavaju se samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima (npr. s antibioticima). U poznatije steroide pripadaju prednisonol, triamcinolon, hidrokortison. Steroidi suprimiraju upalu, ali i smanjuju obrambeni učinak organizma.

1.5. Lokalni antibiotici

Antibiotici se također rabe kao intrakanalni medikamenti. Primjenjuju se samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Međutim, poznato je kako lokalna primjena antibiotika može uzrokovati nastanak rezistentnih bakterija, kao i alergijskih reakcija (1-5).

1.6. Kombinacije

Usljed nesavršenosti postojećih intrakanalnih medikamentata stalno se traže neka nova sredstva koja bi zadovoljila sve potrebne zahtjeve. Jedan od pokušaja je i izrada sredstava na bazi kortikosteroida i antibiotika namijenjenih za lokalnu primjenu. Na tržištu postoji više tvorničkih preparata, a među njima je jedan od najstarijih i najpoznatijih pod imenom Ledermix, koji je zamišljen kao kortikosteroidni vehikulum koji bi služio u svrhu kontrole upale, odnosno boli, pri terapiji

vitalne pulpe, dok se antibiotik dodao radi kompenziranja obrambenog imunološkog odgovora koji suprimiraju kortikosteroidi. Danas se Ledermix pasta sastoji od antibiotika demetilklortetraciklina (3,2%-tni demeclocycline HCL) i kortikosteroida (15%-tni triamcinolona), koji se nalaze u polietilenskoj glikolnoj bazi (3). Iako neka istraživanja (6) ukazuju kako Ledermix pasta ima značajnu ulogu pri sprječavanju resorpcije korijena uslijed dentalne traume i kod replantacije zuba jer triamcinolon, kao aktivni steroid, koji spada u red umjereno jakih kortikosteroida, suprimira upalu i ima inhibicijski učinak na djelovanje osteoklasta i dentinoklasta, ipak se ne smije zaboraviti kako kortikosteroidi inhibiraju proliferaciju fibroblasta, a time i otežavaju uspješno cijeljenje tkiva. Stoga protivnici intrakanalne primjene kortikosteroida navode kako takva primjena može dovesti do porasta razine kortikosteroida u cirkulaciji, a prikrivanjem upale i imunosupresijom domaćina moguće je i pogoršati upalno stanje (7). Također, iako se i antibiotskom djelovanju tetraciklina, uz protumikrobni, pripisuje i proturesorpcijski učinak, mora se imati na umu kako se lokalnim primjenama antibiotika izaziva senzibilizacija organizma i rezistencija bakterija na ove lijekove, tako da se stvaraju nove vrste bakterija koje postaju refrakterne na antibiotsku terapiju, što može biti jako bitno za pacijente kad organizam zahvate neke sistemske bolesti. Uslijed toga, iako Ledermix ima određeni učinak na neugodne simptome upale i na MO u KK, još jedan veliki nedostatak mu je što su brojna istraživanja (8, 9) pronašla u KK bakterijske sojeve, među njima i enterokoke, rezistentne na tetracikline. Nadalje, postoji i mogućnost obojenja zubi, koje je izraženije što je preparat dublje postavljen i što je osoba mlađa (10).

1.7. Kalcijev hidroksid ($\text{Ca}(\text{OH})_2$)

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ je jedan od najčešće primjenjivanih i najraširenije prihvaćenih materijala koji se ostavljaju u KK u svrhu liječenja i dezinfekcije između dvaju endodontskih posjeta (Slika 1). Učinkovitost $\text{Ca}(\text{OH})_2$ u endodontskoj terapiji potječe uglavnom od njegovog baktericidnog djelovanja,

poticanja stvaranja kalcificiranog tkiva i sposobnosti denaturacije proteina, popraćenih otapanjem preostalog pulpnog tkiva. Njegovo antimikrobno djelovanje je posljedica otpuštanja i difuzije hidroksilnih iona koji stvaraju visokoalkaličnu sredinu (pH iznosi oko 11.5), koja onemogućava preživljavanje MO. Hidroksilni ioni djeluju nespecifično na sve biomolekule koje se nalaze u neposrednoj blizini, te denaturacijom proteina stanične membrane i oštećenjem DNA djeluje snažno citotoksično na bakterije i stanice domaćina (11). Stoga je, uslijed slabe topljivosti i difuzije, njegova primjena u intrakanalnim prostorima sigurna, a njegova toksičnost ograničena na MO i tkivo u neposrednom dodiru. Nadalje, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ sprječava nastajanje i rast bakterija u KK uklanjanjem prostora za njihovo nastajanje i rast te prekidanjem dotoka upalnog eksudata koji se stvara u periapikalnoj leziji (1). Kako bi $\text{Ca}(\text{OH})_2$ učinkovito djelovao kao intrakanalni dezinficijens, hidroksilni ioni moraju biti sposobni difundirati kroz dentin i preostalu pulpu. Studije pokazuju kako $\text{Ca}(\text{OH})_2$ medikamenti mogu difundirati kroz korijenski dentin, no pH vrijednost opada na udaljenosti od glavnog kanala. U svrhu postizanja protubakterijskog učinka unutar dentinskih kanalića, difuzija iona iz $\text{Ca}(\text{OH})_2$ mora nadići puferski kapacitet dentina, kako bi dosegla pH vrijednost koja je potrebna za uništavanje bakterija (11). Naime, ako su bakterije izvan dentina, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ uništava *E. faecalis* unutar jedne minute, no kad su bakterije prekrivene dentinskim prahom nije se dogodilo uništavanje bakterija niti nakon 24 sata (12). Snažan utjecaj dentina na protubakterijski učinak zasićene otopine $\text{Ca}(\text{OH})_2$ pripisuje se puferskom djelovanju dentina usmjerenim protiv njegove alkalizacije, zahvaljujući protonima dobivenim iz H_2PO_4^- , H_2CO_3 i HCO_3^- , koji se nalaze u hidroksilapatitnim kristalima dentina. Uočeno je, također kako, u in vitro uvjetima, organski materijal može utjecati na puferski učinak $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Naime, visoki proteinski sadržaj serumskog proteina albumina u upalnom eksudatu unutar KK, potpuno onemogućuje razarajući učinak $\text{Ca}(\text{OH})_2$ na *E. fae-*

calis. Pojedine studije (13) ukazuju na značajnu ulogu $\text{Ca}(\text{OH})_2$ u inaktivaciji bakterijskih lipopolisaharida (LPS), koji imaju značajnu ulogu u nastanku periapikalne resorpcije kosti. Primjena $\text{Ca}(\text{OH})_2$ utječe na hidrolizaciju lipidnog dijela bakterijskih LPS, što dovodi do otpuštanja slobodnih hidroksilnih masnih kiselina i sprječavanju djelovanja LPS. Nadalje, neki autori (14) nalaze kako zajednička primjena Na - hipoklorita i Ca - hidroksida dovodi do značajno boljeg čišćenja KK, što je potvrđeno i SEM analizom. Međutim, iako se $\text{Ca}(\text{OH})_2$ najčešće rabi kao intrakanalni medikament u endodonciji, ipak ne djeluje na sve vrste MO. Jedna od vrsta MO koje se često izoliraju kod neuspješnih endodontskih liječenja su i enterokoki. Među njima je najčešći nalaz *E. faecalis* - a, za kojeg je inače utvrđeno da preživljava vrlo visoki pH. Bystrom i sur. (15) su pokazali kako pH mora biti 11.5 ili više, kako bi $\text{Ca}(\text{OH})_2$ mogao baktericidno djelovati na ovu vrstu MO. Izgleda da *E. faecalis* svoje preživljavanje kod visokog pH može zahvaliti svojoj protonskoj pumpi. Naime, kad je ovaj tip MO izložen djelovanju $\text{Ca}(\text{OH})_2$ pri pH 11.1 tijekom 30 minuta, kod njega se uočava 20 puta manje stanično preživljavanje uslijed pojave inhibitora njegove protonske pumpe (CCCP). Pored toga, čimbenici koji „štite“ *E. faecalis* su i puferski kapacitet dentina, koji priječi stvaranje pH od $\text{Ca}(\text{OH})_2$, kao i stvaranje biofilma, koji zaštićuje bakterije pri mehaničkom i kemijskom čišćenju KK (16).

2. Sredstva za ispiranje korijenskih kanala

Glavna zadaća sredstava za ispiranje kanala (Slika 2) je uklanjanje ili otapanje pulpnog nekrotičnog tkiva, uklanjanje detritusa, dezinfekcija, odnosno smanjenje broja MO, te otapanje i uklanjanje zaostatog sloja s površine dentina. Danas ne postoji otopina koja ispunjava sva navedena svojstva, ali postojeće zadovoljavaju u priličnoj mjeri. Najčešće se rabe Na - hipoklorit, klorheksidin i etilendiamintetraoctena kiselina, međutim preporučuje se još čitav niz različitih irigansa kao samostalna sredstva ili u kombinaciji s različitim medikamentima i tehnikama primjene.

2.1. Natrijev hipoklorit (NaOCl)

Na - hipoklorit je najšire korištena otopina za ispiranje KK. To je alkalna otopina s pH vrijednosti oko 11 - 12, koja oksidira i hidrolizira proteine i uzrokuje hemolizu crvenih krvnih stanica. On ima široki spektar antimikrobne aktivnosti, rapidno uništava vegetativne oblike i bakterije u obliku spora, gljivice, protozoe i viruse, razgrađuje vitalno i nekrotično tkivo i podmazuje. Otapanje ovisi o tri čimbenika: stupnju vibracije irigansa unutar KK, udjelu organskog sadržaja obzirom na udio irigansa i površini tkiva koja je podvrgnuta otapanju. Ne postoji standardna koncentracija NaOCl, ali se najčešće koristi u rasponu između 0,5 do 5,25 %. Učinkovitost djelovanja vezana je uz koncentraciju slobodnog kloridnog iona pa se smanjena koncentracija može kompenzirati povećanim volumenom. Svoju antimikrobnu učinkovitost pokazuje preko sposobnosti oksidacije i hidrolize proteina stanice te uslijed svoje hipertoničnosti osmotski djeluje na stanice. Kada hipoklorit dotakne tkivne proteine unutar kratkog vremena se stvaraju nitrogen, formaldehid i acetaldehid te kidaju peptidne veze, što dovodi do otapanja proteina. Stoga je Na - hipoklorit učinkovito antimikrobno sredstvo koje ima svojstvo otapanja nekrotičnog tkiva i organskih sastojaka zaostatnog sloja, tzv. „smear layer-a“ (1, 4, 5, 17, 18). In vitro studije neupitno potvrđuju snažnu antibakterijsku aktivnost Na - hipoklorita. Siqueira i sur. (19) izvješćuju kako je 4% Na - hipoklorit značajno učinkovitiji od preostalih otopina za dezinfekciju KK inokuliranih s *E. faecalis*. Nadalje, pojedina istraživanja (20) izvješćuju da koncentracije NaOCl od 0.5% do 5.25% imaju jaki dezinfekcijski učinak na crno obojene obligatne anaerobne bakterije i fakultativne anaerobe te gram negativne bakterije izolirane iz primarnih apikalnih parodontitisa (*Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella Intrumeda*), kao i *E. faecalis*. Istraživanja su također pokazala kako NaOCl ima značajni fungicidni učinak. Nakon 30 sekundi izloženosti *C. albicans* 5%-tnom i 0.5%-tnom NaOCl došlo je do njihovog ugibanja. Međutim, kad se NaOCl aplicira u KK gdje se nalazi zaostatni

sloj, koji inhibira antifungicidni učinak NaOCl, za ugibanje gljivica potrebno je i 24 sata. Naprotiv, nakon uklanjanja zaostatnog sloja NaOCl uništava gljivice za 30 minuta, a pokazalo se kako je *E. faecalis* značajno rezistentniji na antimikrobno djelovanje NaOCl u odnosu na *C. albicans* (21). Neke studije (22) nalaze da je učinkovitost Na - hipoklorita brža kad je veća koncentracija (5.25%-tni NaOCl uništava bakterije nakon manje od 30 sekundi, dok 2.5% i 0.5% djeluju tek nakon 10-30 minuta). Nasuprot njima, druga istraživanja (23), nisu našla razlike u učinkovitosti NaOCl vezanih uz različite koncentracije, što upućuje da ispravna klinička primjena, kao što je često i obilno ispiranje Na - hipokloritom, može nadomjestiti njegovu koncentraciju i održati njegovu antibakterijsku učinkovitost. Većina studija (24, 25) nalazi kako NaOCl puno bolje otapa organsko tkivo u usporedbi s klorheksidinom te da je za sve vrste endodontskih instrumentacijskih tehnika i za sve testirane dubine dentina Na - hipoklorit u koncentracijama 5.25% i 2.5% bio najučinkovitije sredstvo. Najveći i glavni nedostatak NaOCl je njegova visoka toksičnost u višim koncentracijama što predstavlja veliku opasnost za pacijenta ukoliko se ova otopina ubrizga u periradikularno, odnosno, periapikalno tkivo (1, 4, 5, 26).

2.2. Klorheksidin

To je sintetski kationski bisbigvanid koji ima snažan antimikrobni učinak na široki mikrobni spektar, nisku toksičnost i osigurava produženo djelovanje. Pojavljuje se na tržištu u tri oblika: kao diglukonat, acetat i soli hidroklorida. Pozitivno nabijene klorheksidinske molekule ulaze u interakciju s negativno nabijenim fosfatnim skupinama u staničnoj stijenci bakterija te tako oštećuju staničnu osmotsku ravnotežu. Porast permeabilnosti stanične stijenke omogućuje klorheksidinskim molekulama prodiranje u bakterije. Kod malih koncentracija (0.2%), klorheksidin pokazuje bakteriostatski učinak omogućujući molekulama male molekulske težine, kao što su kalij i fosfor, izlaženje iz stanica. Kod većih koncentracija (2%) djeluju baktericidno, precipitirajući citoplazmatski sadržaj

stanice, što dovodi do njene smrti (27). Usprkos tvrdnjama o biokompatibilnosti, klorheksidin je citotoksičan kad je u izravnom dodiru sa stanicama čovjeka. Studije koje uspoređuju učinkovitost Na - hipoklorita i klorheksidina (20, 22) nalaze da su oba irigansa učinkovita na različite patogene, posebno *E. faecalis*, no razlika je u vremenu. NaOCl 5.5%-tne koncentracije uništava bakterije unutar 30 sekundi, dok je klorheksidinu potrebno i do 2 sata. Nasuprot tome, na crno pigmentirane gram - negativne anaerobe i fakultativne anaerobe 4%-tni i 2%-tni NaOCl puno učinkovitije djeluje od 2%-tnog i 0,2%-tnog klorheksidina, a pokazalo se i kako klorheksidin puno bolje djeluje sam, nego u kombinaciji s Ca - hidroksidom. Naime, klorheksidin postiže optimalan antimikrobni učinak unutar pH vrijednosti od 5.5 do 7.0. Čini se da porast pH iznad 7.0, a koji je posljedica dodavanja Ca - hidroksida, dovodi do precipitacije klorheksidinskih molekula i smanjenja njegove djelotvornosti (28). Pojedine studije (29) ukazuju kako, kada je zadnje sredstvo za ispiranje KK bio klorheksidin, značajno opada broj bakterija u KK. Naime, kada se klorheksidin koristi za ispiranje KK, vrijeme njegovog djelovanja unutar KK je relativno kratko, što onemogućuje njegov potpuni antibakterijski učinak. Pozitivno nabijene molekule klorheksidina se adsorbiraju na dentin i sprječavaju kolonizaciju MO tek tijekom određenog vremena nakon medikacije. U svrhu postizanja tog učinka potrebna je produžena interakcija radi zasićenja dentina klorheksidinskim molekulama. Stoga se preporučuje da se klorheksidin ostavi najmanje 7 dana u KK, između dviju endodontskih posjeta, radije nego da se koristi samo kao irigans. Inkorporacija klorheksidina u dentin je, čini se, prilično dugotrajna i učinkovito reducira broj bakterija čak i 3 mjeseca nakon punjenja KK (3, 29). Jedan od velikih nedostataka klorheksidina je nemogućnost otapanja tkiva. To se pokušalo izmijeniti proizvodnjom klorheksidina u obliku gela, kako bi se povećao njegov mehanički učinak. Drugi nedostatak klorheksidina je njegova osjetljivost na postojanje organskog sadržaja u KK. Naime, iako i dentin smanjuje bakteri-

cidnost klorheksidina na pojedine bakterije, izgleda kako serumski proteini, naročito albumin, kojeg ima u upalnom eksudatu, može daleko više oslabiti protubakterijski učinak klorheksidina nego dentin (24, 30). Zehnder i sur. (30) preporučuju protokol za ispiranje KK, koji se sastoji od primjene NaOCl radi otapanja organskog sadržaja, EDTA-e radi uklanjanja anorganskog zaostatnog sloja i klorheksidina radi proširenja antibakterijskog spektra i postizanja inkorporacije klorheksidinskih molekula u dentin u svrhu postizanja dugotrajnijeg antibakterijskog djelovanja. Iako ova kombinacija postiže snažan protumikrobni učinak, ipak se mora imati na umu kako zajednička primjena Na - hipoklorita i klorheksidina dovodi do precipitacije koja dodatno okludira ulaze u KK i same KK, kao i do neestetskog i neželjenog bojanja zubi.

2.3. Etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA)

EDTA je slaba kiselina i njezine otopine djeluju slabo kiselo te se koristi kao dinatrijeva sol zbog slabe topljivosti. Za ispiranje korijenskih kanala koristi se 17 % etilendiamonotetraoctena kiselina, koja se preporučuje kako bi uklonila sav zaostadni sloj uz ispiranje NaOCl. Kao što je rečeno, EDTA uklanja anorganske komponente, a NaOCl organske. Ukoliko EDTA djeluje duže od deset minuta uzrokuje značajno uklanjanje peritubulusnog i intratubulusnog dentina (2, 26, 31).

3. Analgetici

Analgetici općenito u stomatologiji zauzimaju važno mjesto jer njihovom primjenom uklanjamo ili ublažavamo bolove orofacijalnog područja odontogenog ili neodontogenog podrijetla. Dije se na opioidne ili narkotičke analgetike i analgetičko - antipiretičke ili nenarkotičke analgetike. Dok opioidni analgetici djeluju na središnji živčani sustav, analgetici - antipiretici djeluju pretežno periferno, inhibirajući sintezu prostaglandina (PG). Analgetici - antipiretici se nazivaju još i NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi) i NSAID (nonsteroid antiinflammatory drugs). Nesteroidni protuupalni lijekovi primarno su lijekovi izbora ako su bolesti upalnog izvora. Oni

djeluju protuupalno, analgetski i antipiretski. Mehanizam djelovanja ovih lijekova temelji se na reverzibilnoj i ireverzibilnoj inhibiciji enzima ciklooksigenaze. Postoje dva oblika ovog enzima: ciklooksigenaza 1 (COX 1) i ciklooksigenaza 2 (COX 2). COX 2 se drži enzimom odgovornim za upalnu sintezu prostaglandinskih medijatora, međutim, većina današnjih NSAIL inhibira oba enzima. Terapijski učinak se postiže blokadom COX 2 izoenzima. Tri su učinka NSAIL: protuupalni učinak (uslijed smanjenja vazodilatacijskih prostaglandina PGE₂ i PGI₂ dolazi do smanjenja edema), analgetski učinak (uslijed nedostatka hiperalgezičnih prostaglandina dolazi do smanjenja osjetljivosti živčanih završetaka na algogene supstance), antipiretski učinak (uslijed inhibicije proizvodnje prostaglandina i interleukina-1). NSAIL obuhvaćaju: derivate salicilne kiseline, derivate pirazolona, derivate para - aminofenola, derivate indola, derivate propionske kiseline, derivate aminofenolotene kiseline, oksikame i fenamate. Od salicilata je najznačajnija acetilsalicilna kiselina, jedan od najčešće korištenih lijekova na svijetu. Djeluje analgetski, antipiretski i protuupalno, no uslijed ireverzibilne acetilacije ciklooksigenaze u trombocitima sprječava proizvodnju tromboksana čime produljuje vrijeme krvarenja. Stoga je kod pacijenata koji uzimaju ove lijekove moguće obilnije i duže krvarenje. Derivati pirazolona se danas sve rjeđe primjenjuju radi mogućeg toksičnog učinka na koštanu srž i posljedične agranulocitoze. Od para - aminofenola se koristi acetaminofen (paracetamol) kao analgetik - antipiretik koji uglavnom ne nadražuje želučanu sluznicu. Prikladan je u terapiji blagih do srednje jakih bolova, a u obliku sirupa je namijenjen za djecu. Ne djeluje protuupalno. Od derivata indola spominje se benzidamin kao učinkovit inhibitor sinteze PGE₂ i PGI₂ koji ne nadražuje želučanu sluznicu. Ostali NSAIL su iznimno učinkoviti protuupalni lijekovi, a kod bolova orofacijalnog područja najčešće se koriste derivati propionske kiseline (ibuprofen) i aminofenolotene kiseline (diklofenak). Rezultati nekih istraživanja ukazuju da NSAIL značajno reduciraju koncentraciju PG

u pulpnim i periapikalnim lezijama (4, 5, 31). Najčešće nuspojave NSAIL su gastrointestinalne (dispepsija, proljevi, mučnina, povraćanje) te razvoj želučanih lezija uslijed nedostatka zaštitnog djelovanja PGE₂ na želučanu sluznicu. Moguće su i kožne reakcije, kao i bubrežni poremećaji uslijed inhibicije sinteze bubrežnih hemodinamskih prostaglandina. Rjeđe nastaje oštećenje jetre i supresija koštane moždine. Pored navedenih nuspojava, drži se da selektivni inhibitori COX 2 mogu izazvati i povećani rizik od ateroskleroze i srčanog udara te ih je potrebno dodatno usavršavati (4, 5, 31, 32).

4. Antibiotici

Indikacije za uporabu antibiotika u endodonciji su terapijska uporaba kod endodontskih infekcija i profilaksa kod rizičnih bolesnika (1, 33). Čimbenici koju upućuju na potrebu za antibiotikom terapijom kod endodontske infekcije najprije su brzina i jačina razvoja simptoma. Razvoj simptoma u roku od 24 - 48 sati, neograničeni otok na mekim tkivima sa slabo definiranim granicama i otečenim limfnim čvorovima (Slika 3) upućuje na opsežno širenje endodontske infekcije te odmah zahtijeva antibiotsku terapiju, inciziju i drenažu te pažljiv nadzor takvog pacijenta, uz eventualnu hospitalizaciju. Antibiotici se uglavnom daju peroralno, a samo u iznimno teškim situacijama ili u nemogućnosti uzimanja lijeka kroz usta, parenteralno. Penicilin je svakako zbog odgovarajućeg antimikrobnog djelovanja i netoksičnosti za organizam, lijek izbora, no drži se da je kombinacija semisintetskog penicilina, amoksicilina s klavulanskom kiselinom za odontogene infekcije još bolji odabir, stoga što klavulanska kiselina veže β-laktamazu i time štiti penicilin u slučajevima kad infekciju prouzročuju MO koji luče β-laktamazu. U otpornijim, zatvorenim anaerobnim odontogenim infekcijama ova kombinacija klavulanske kiseline i amoksicilina se kombinira s također baktericidnim metronidazolnim preparatima, koji pokrivaju širi anaerobni spektar bakterija. Kod pacijenata koji su alergični na penicilin danas se uglavnom prepisuje klindamicin, no mogu se dati i makrolidi, npr.

eritromicin, ili noviji makrolidi (azitromicin i claritromicin). Klindamicin je u nižim dozama bakteriostatik, a u višim djeluje baktericidno. Eritromicin također djeluje bakteriostatski, no ne djeluje na anaerobe. Za razliku od njega, noviji makrolidi (npr. azitromicin), osim antimikrobnog spektra eritromicina, pokrivaju i dio anaeroba. Cefalosporini prve generacije imaju isti antimikrobni spektar kao penicilini, no slabije su učinkoviti od njega, stoga se ne preporučuju pri liječenju periapikalnih patoloških promjena. Pored toga, u slučaju alergije na penicilin, u 10% slučajeva moguća je unakrsna reakcija s cefalosporinima. Od ostalih antibiotika, većina ih se, kao npr. tetraciklini, rijetko rabe, a neki, kao aminoglikozidi, se primjenjuju samo kod hospitaliziranih pacijenata pri liječenju teških gram-negativnih infekcija ili za profilaksu. Kod lokaliziranih infekcija s dobro definiranim granicama i fistulom, antibiotska terapija se ne ordinira (1, 4, 5, 31, 34). Kao što je rečeno, antibiotici se u svrhu profilakse moraju dati rizičnim pacijentima kojima je, uslijed osnovne bolesti ili terapije koju primaju, smanjena otpornost organizma te postoji velika opasnost od štetnog djelovanja MO iz korijenskih

kanala i periapikalnog područja. Kako bi se zaštitilo pacijente od prodora MO u cirkulaciju i izazivanja bakterijemije i posljedičnih bolesti (npr. bakterijski endokarditis) treba provesti lokalnu i sustavnu zaštitu. Pod lokalnom zaštitom podrazumijevaju se upute pacijentu o besprijetnoj higijeni i ispiranje usne šupljine antisepticima prije samog zahvata. Sustavna zaštita se provodi antibioticima, pri čemu je obavezno savjetovanje s liječnikom koji liječi osnovnu pacijentovu bolest, kako bi antimikrobna zaštita bila što djelotvornija. Profilaktički, antibiotici se daju rizičnim pacijentima kod kojih prolazna bakterijemija tijekom i nakon endodontskog zahvata može pogoršati postojeću bolest ili izazvati novu. Pacijenti koji zahtijevaju antibiotsku profilaksu su: pacijenti s umjetnim srčanim zaliskom, s preboljelim infekcijskim endokarditisom, s kongenitalnim srčanim malformacijama (transpozicija velikih krvnih žila, tetralogija Fallot i dr.), sa stečenim valvularnim disfunkcijama (reumatska srčana bolest), s hipertrofičnom kardiomiopatijom, s prolapsom mitralnih zalistaka s regurgitacijom, s kirurški rekonstruiranim pulmonalnim šantom, pacijenti s umjetnim zglobovima (naročito unutar 2

godine od ugradnje), s malnutricijom, s hemofilijom, s diabetes mellitus-om (inzulin ovisni), s reumatoidnim artritisom, sistemnim eritemskim lupusom, imunokompromitirani pacijenti i zračeni pacijenti (33-35). U Tablici 1. prikazani su antibiotici i doze koje se daju za profilaksu rizičnih pacijenata prema preporukama American Heart Association (AHA), British Cardiac Society (BCS) i British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (35). Na Zavodu za endodonciju i restaurativnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, kao i na razini Hrvatskog endodontskog društva, dogovoreno je da se premedikacija rizičnih pacijenata provodi prema preporuci BSAC. Potrebno je naglasiti da antibiotici mogu interferirati i s drugim lijekovima koje pacijent uzima stalno ili povremeno te se o mogućim popratnim učincima treba informirati prije propisivanja lijekova (34).

Ako kod trudnice nastupi potreba za antibiotskom terapijom uslijed stomatoloških patoloških promjena, najsigurnije je primijeniti neki od antibiotika iz penicilinske skupine ili eventualno cefalosporine (36).



Slika 1. Postavljanje Ca-hidroksida u korijenski kanal.



Slika 2. Ispiranje korijenskih kanala.



Slika 3. Neograničeni otok odontogenog podrijetla koji zahtijeva antibiotsku terapiju.

* Slike (1-3) Ljubaznošću prof. dr. sc. Nade Galić

Tablica 1. Doze i razlike između preporuka za propisivanje antibiotika kod pacijenata sa srčanim bolestima s visokim i srednjim rizikom. Preuzeto iz (34, 35).

Klinička situacija	AHA	British Society Cardiac	BSAC
Standardna profilaksa za pacijente s visokim i umjerenim rizikom	Amoxicillin <i>per os</i> 2,0 g 1 sat prije zahvata	Amoxicillin <i>per os</i> 3,0 g 1 sat prije zahvata, osim kod pacijenata s preboljelim infektivnim endokarditisom	Amoxicillin <i>per os</i> 3,0 g 1 sat prije zahvata
Pacijenti koji ne mogu primiti lijek <i>per os</i>	Ampicilin 2,0 g i.m. ili i.v. 30 min prije zahvata	Azitromicin 500 mg oralna suspenzija 1 sat prije zahvata	Azitromicin 500 mg oralna suspenzija 1 sat prije zahvata
Pacijenti alergični na penicilin	Klindamicin 600 mg <i>per os</i> 1 sat prije zahvata ili Cefaldroxil ili Cefalexin 2,0 g <i>per os</i> 1 sat prije zahvata ili Azitromicin oralna suspenzija ili Klaritromicin 500 mg 1 sat prije zahvata	Klindamicin 600 mg <i>per os</i> 1 sat prije zahvata	Klindamicin 600 mg <i>per os</i> 1 sat prije zahvata
Pacijenti alergični na penicilin i koji ne mogu primiti lijek <i>per os</i>	Klindamicin 600 mg i.v. 30 min prije zahvata ili Cefazolin 1,0 g i.m. ili i.v. 30 min prije zahvata	Nije specificirano	Azitromicin 500 mg oralna suspenzija 1 sat prije zahvata

LITERATURA

- Walton RE, Torabinejad M. Principles and practice of endodontics. Toronto: WB Saunders Company; 2002.
- Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. J Dent Res. 2004;15:348-81.
- Athanassiadis B, Abbott PV, Walsh LJ. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. Aust Dent J. 2007(Suppl);52:64-82.
- Ingle JJ, Bakland LK. Endodontics. London: Decker Inc; 2002.
- Cohen S, Burns RC. Pathways of the pulp. St Louis, Missouri: Mosby Inc; 2002.
- Panzarini SR, Trevisan CL, Brandini DA, Poi WR, Sonoda CK, Luvizuto ER, Dos Santos CL. Intracanal dressing and root canal filling materials in tooth replantation: a literature review. Dent Traumatol. 2012;28(1):42-8.
- Tepel J, Darwisch el Sawaf M, Hoppe W. Reaction of inflamed periapical tissue to intracanal medicaments and root canal sealers. Endod Dent Traumatol. 1994;10(5):233-8.
- Dahlen GW, Samuelsson A, Molander A, Reit C. Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from root canal. Oral Microbial Immunol. 2000;15(5):309-12.
- Geijersstam AH, Ellington MJ, Warner N, Woodford N, Haapasalo M. Antimicrobial susceptibility and molecular analysis of Enterococcus faecalis originating from endodontic infections in Finland and Lithuania. Oral Microbial Immunol. 2006;21(3):164-8.
- Kim ST, Abbott PV, McGinley. The effects of Ledermix paste on discoloration of im-

mature teeth. Int End J. 2000;33(3):227-32.

- Siqueira JF Jr, Lopes HP. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. Int End J. 1999;32(5):361-9.
- Haapasalo M, Quian W, Portenier I, Waltino T. Effects of dentin on the antimicrobial properties of endodontic medicaments. J Endod. 2007;33(8):917-25.
- Spagberg L, Haapasalo M. Rationale and efficacy of root canal medicaments and root filling materials with the emphasis on treatment outcome. Endodontic Topics. 2002;2(1):35-58.
- Turkun M, Cengiz T. The effects of sodium hypochlorite and calcium hydroxide on tissue dissolution and root canal cleanliness. Int End J. 1997;30(5):335-42.
- Bystrom A, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy. Int End J. 1985;18(1):35-40.
- Evans M, Davies JK, Sundquist G, Figdor D. Mechanisms involved in the resistance of Enterococcus faecalis to calcium hydroxide. Int End J. 2002;35(3):221-8.
- Mohammadi Z. Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. Int Dent J. 2008;58(6):329-41.
- Haapasalo M, Unni E, Zandi H, Coil J. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. Endodontic topics. 2005;10:77-102.
- Siqueira JF Jr, Magalhaes KM, Rocas IN. Bacterial reduction in infected root canals treated with 2.5% NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/camphorated para-nitrochlorophenol paste as an intracanal dressing. 2007;33(6):667-72.
- Vianna ME, Gomes BP, Berber AA, Zaia CC, Feraz FJ, de Souza-Filho. In vitro evaluation

of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;97(1):79-84.

- Raddcliffe CE, Potouridou L, Quereshi R, Hababbeh N, Qualtrough A, Worthington H, Dracker DB. Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms Actinomyces israelii, A. naeslundii, Candida albicans and Enterococcus faecalis. Int End J. 2004(7):438-46.
- Sen BH, Safavi KE, Spangberg LS. Antifungal effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine in root canals. J Endod. 1999;25(4):235-8.
- Siqueira JF Jr, Rocas IN, Favieri A, Lima KC. Chemomechanical reduction of bacterial population in the root canal after instrumentation and irrigation with 1%, 2.5%, and 5.25% sodium hypochlorite. J Endod. 2000;26(6):331-4.
- Okino LA, Siqueira EL, Santos M, Bombana AC, Figueiredo JA. Dissolution of pulp tissue by aqueous solution of chlorhexidine digluconate and chlorhexidine digluconate gel. Int End J. 2004;37(1):38-41.
- Naenni N, Thoma K, Zehnder M. Soft tissue dissolution capacity of currently used and potential endodontic irrigants. J Endod. 2004;30(11):785-7.
- Hülsmann M, Rödiger T, Nordmeyer S. Complications during root canal irrigation. Endodontic Topics. 2009;16: 27-63.
- Gomes BP, Vianna ME, Sena NT, Zaia AA, Ferraz CC, de Souza Filho FJ. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of calcium hydroxide combined with chlorhexidine gel used as intracanal medicament. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102(4):544-50.
- Mohammadi A, Abbott PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. Int End J. 2009;42(4):288-302.
- Zamany A, Safavi K, Spangberg LS. The effect of chlorhexidine as an endodontic disinfectant. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96(5):578-81.
- Zehnder M. Root canal irrigants. J Endod. 2006;32(5):389-98.
- Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 2nd ed. Zagreb: Moderna vremena; 2000.
- Das UN. COX-2 inhibitors and metabolism of essential fatty acids. Med Sci Monit. 2005;11(7):233-7.
- Suvin M, i sur. Incidenti i nezgode u stomatološkoj praksi – prevencija i zaštita. Zagreb: Školska knjiga; 1988.
- Miletić I, Šegović S, Anić I. Antibiotici u endodonciji, Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilista u Zagrebu, [serial on the Internet] [cited 2012 Dec 2] [about 12 p.] Available from: http://www.sfzg.hr/repository/Antibiotici_u_endodonciji.pdf.
- Brincat M, Salvarrio L, Saunders W. Endodontics and infective endocarditis – is antimicrobial chemoprophylaxis required? Int Endod J. 2006;39:671-82.
- Džanić N, Dražančić A. Drug use in pregnant women in Zagreb. Gynaecol Perinat. 1992;1:79-83.