

# Nowoczesna metoda leczenia martwicy miazgi w zębach z nieukształtowanym wierzchołkiem – rewaskularyzacja miazgi. Część I

**Renata Pazera<sup>1</sup>, \*Joanna Szczepańska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Studia doktoranckie, Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Joanna szczepańska

<sup>2</sup>Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Joanna Szczepańska

MODERN METHOD OF TREATMENT NECROSIS PULPAE IN TEETH WITH IMMATURE ROOT APEXES  
– PULP REVASCULARIZATION. PART I

## Summary

Immature permanent teeth require different treatment in cases of necrosis or irreversible inflammation of the pulp where the main aim of the treatment is to provide conditions for the further development of the tooth. In such cases, a commonly performed procedure is apexification with Ca(OH)<sub>2</sub>. As a new treatment method, revascularization uses pulpo-dental potential and serves to revitalize the tooth. Along with the assessment of clinical results, contemporary research focuses on the molecular analysis of the revascularization basis and tissue formed in the canal of the tooth.

Key words: apexification, pulp revascularization, stem cells

## WSTĘP

Urazy zębów występują częściej u dzieci niż u osób dorosłych. Według badań złamanie koron siekaczy górnych przyśrodkowych jest najczęstszym urazem zębów stałych. Z uwagi na różne stadia rozwoju zębów leczenie stanów pourazowych wśród dzieci jest bardzo trudne i nie zawsze rokuje pozytywnie. Przebieg leczenia zębów stałych z niezakończonym rozwojem wierzchołka jest odmienny od tego, które przeprowadza się w zębach dojrzałych. Różnica zaczyna się już od pomiaru długości kanału, gdzie z uwagi na otwarty wierzchołek nie można użyć endometru. W takiej sytuacji można posłużyć się zdjęciem radiologicznym. W trakcie leczenia należy umożliwić dalsze formowanie wierzchołka. W zależności od sytuacji klinicznej można pozostawić pewną część miazgi w okolicy wierzchołka, zastosować preparaty na bazie Ca(OH)<sub>2</sub>, MTA albo przeprowadzić zabieg rewaskularyzacji. Ostateczne wypełnienie kanału przy użyciu gutaperki i uszczelnacza następuje po całkowitym ukształtowaniu zęba oraz niewystąpieniu patologicznych objawów klinicznych i radiologicznych (1, 2).

W przypadku leczenia nieodwracalnej pulpopatii przebiegającej bez martwicy miazgi dąży się do pozostawienia żywej miazgi w okolicy wierzchołka. Zastosowanie w tej sytuacji zabiegu pulpotomii lub częściowego wyłuszczenia miazgi w znieczuleniu umożliwi dalszy przebieg procesu apeksogenezy. Natomiast, jeśli w wyniku urazu dojdzie do martwicy miazgi, formowanie korzenia następuje dzięki apeksyfikacji.

Celem pracy było przedstawienie na podstawie piśmiennictwa nowoczesnej metody leczenia martwicy miazgi w zębach stałych z nieukształtowanym wierzchołkiem korzenia, omówienie mechanizmów molekularnych leżących u podstawy procesu rewaskularyzacji oraz przedstawienie wyników badań nad tkanką powstałą w kanale.

Na podstawie piśmiennictwa zwrócono uwagę na molekularne podłoże rewaskularyzacji oraz porównano wyniki tradycyjnego leczenia endodontycznego oraz metody rewaskularyzacji. Opisano pojęcia: rewaskularyzacja, reinerwacja oraz rewitalizacja, a także przedstawiono wyniki badań nad tkanką powstającą w kanale zęba w wyniku zabiegu rewaskularyzacji.

## LECZENIE NIEDOJRZAŁYCH ZĘBÓW STAŁYCH Z MARTWICĄ MIAZGI

### Apeksyfikacja

Dalszy rozwój korzenia w zębach niecałkowicie ukształtowanych z martwą miazgą i/lub bez zmian okołowierzchołkowych jest możliwy w oparciu o proces apeksyfikacji. Może być on stymulowany wykorzystaniem preparatów wodorotlenkowo-wapniowych, MTA lub Biodentine. Martwica miazgi wymaga usunięcia jej z całości kanału. Z uwagi na niezamknięty wierzchołek długość roboczą korzenia określamy metodą radiologiczną. Po przeprowadzonej dezynfekcji w kanale umieszcza się wkładki na bazie  $\text{Ca(OH)}_2$ . Prawidłowe działanie jest osiągnięte, gdy preparat przylega do ścian kanału i ubytek jest szczelnie wypełniony, chroniąc jamę zęba przed przeciekami bakteryjnymi. Co trzy miesiące powinno się radiologicznie kontrolować wypełnienie kanału, a w przypadku częściowej resorpcji materiału należy go wymienić na nowy.

Czas apeksyfikacji trwa od 6 do 18 miesięcy zależnie od stopnia rozwoju korzenia w momencie zainfekowania miazgi. Po upływie tego okresu należy tradycyjnie wypełnić kanał. Szczególnie poleca się preparaty MTA oraz Biodentine, ponieważ pod ich wpływem tworzy się zmineralizowana bariera w okolicy otworu okołowierzchołkowego. W przypadku MTA postępowanie jest dwuetapowe. W pierwszym etapie, gdy w okolicach wierzchołka została umieszczona już warstwa materiału, wprowadza się wilgotną watkę, umożliwiającą związanie materiału w ciągu 4-6 godzin. Na kolejnej wizycie następuje ostateczne wypełnienie kanału po ówczesnej ocenie radiologicznej obecności 4-5mm warstwy materiału MTA. W badaniach Sheehy i wsp. (2) skuteczność tej metody wynosiła 74-100%. Całkowite usunięcie drobnostrójów z systemu korzeniowego jest niemożliwe, zwłaszcza w zębach nie w pełni ukształtowanych, ze względu na niewskazane mechaniczne opracowywanie kanału. Dlatego też i w tym przypadku szczelne wypełnienie jamy zęba będzie minimalizować dostęp bakterii do okolicy okołowierzchołkowej i tym samym zapewni możliwość jej gojenia (3, 4).

### Rewaskularyzacja

W medycynie termin rewaskularyzacja odnosi się do przywrócenia właściwego krążenia lub ponownego unaczynienia tkanki uszkodzonej w następstwie procesu patologicznego. W piśmiennictwie dotyczącym urazów zębów to określenie często stosowane jest w odniesieniu do możliwości odtwarzania naczyń krwionośnych w zębach z nieukształtowanym wierzchołkiem korzenia po replantacji całkowicie zwichniętych lub częściowo zwichniętych zębów. Proces ten polega na wrastaniu unaczynionej tkanki łącznej do komory zęba lub też na tym, że naczynia krwionośne obecne w miazdze wytwarzają anastomozy z naczyniami krwionośnymi ozębnej. Jednak wiadomo, że chodzi nie tylko o wnikięcie naczyń krwionośnych, lecz także o odtworzenie włókien nerwowych (ang. *reinnervation*) w celu odbierania bodźców (włókna

czuciowe) i regulacji krążenia krwi (włókna naczynioruchowe-współczulne) w zębie. Stąd głównym celem uzyskania pozytywnych wyników leczenia po replantacji zęba jest regeneracja całego kompleksu miazgowo-zębinowego z odtworzeniem właściwej funkcji tych tkanek w postaci dalszego kształtowania korzenia na długość, zwężania otworu wierzchołkowego i pogrubiania ścian kanału (5, 6). Trudność w określeniu rodzaju odbudowanej tkanki w kanale spowodowała, że Trope nazwał ten proces rewaskularyzacją. Uważał, że tkanka powstała w kanale jest bliżej nieokreślona, jedynie ponowne unaczynienie jest pewne (7). Terminologia dotycząca tkanki powstającej w kanale po zabiegu replantacji czy po urazowym uszkodzeniu miazgi stała się przedmiotem dyskusji wielu badaczy. Huang i wsp. stwierdzili, że termin „rewaskularyzacja” nie opisuje wszystkich procesów zachodzących w kanale zęba. Zwrócono uwagę m.in. na:

- sposób badania żywności zęba po przeprowadzonym leczeniu – ponieważ bodźce odbierane są przez włókna nerwowe, bardziej trafnym określeniem jest „reinerwacja”;
- proces zachodzący w kanale – w trakcie tego procesu tworzą się sprzyjające warunki do migracji komórek z okolicy okołowierzchołkowej;
- tkankę powstającą w kanale – nie zawsze jest to tylko unaczyniona miazga, mogą pojawiać się również kość, cement, zębina oraz więzadła ozębnej;
- zmiany okołowierzchołkowe (np. ziarniniak), które wygoiły się po przeprowadzonym leczeniu, a nie mają nic wspólnego z rewaskularyzacją (8).

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o możliwości wykorzystania z powodzeniem metody rewaskularyzacji do leczenia kanałów zainfekowanych w zębach z nieukształtowanym wierzchołkiem, które nie poddają się tradycyjnemu leczeniu. Trójantybiotykowa pasta oraz NaOCl są jedynym sposobem dezynfekcji kanału. Najczęściej stosowany jest NaOCl o różnym stężeniu 0,5-1,25%, 5%-5,25% (3). Dezynfekcja w procedurach regeneracyjnych musi w większym stopniu zmniejszyć liczbę bakterii w porównaniu z tradycyjnym leczeniem endodontycznym. Szczelne wypełnienie kanału gutaperką z uszczelniaczem blokuje ewentualną transmisję bakterii ze ścian kanału w kierunku tkanek okołowierzchołkowych. Za użyciem wyższego stężenia NaOCl w zabiegu rewaskularyzacji przemawia m.in. fakt, że jest to jedyny środek płuczący. W tradycyjnych metodach leczenia, EDTA stanowi dodatkowy środek do płukania kanałów. Nie jest on zalecany w procesach regeneracyjnych, gdyż wchodzi w reakcje z zębiną – osłabia ściany korzenia. Zależność stężenia NaOCl od głębokości penetracji jest wprost proporcjonalna. NaOCl jest potencjalnie szkodliwy dla tkanek okołowierzchołkowych, jednak jak wykazały badania, 6% NaOCl nie uszkadza komórek macierzystych brodawki zębowej (4, 5, 7, 9). Jak w przypadku zębów po replantacji o właściwym efekcie leczenia metodą rewaskularyzacji świadczy dalszy rozwój i kształtowanie korzenia, a dodatkowo w sytuacji zębów z martwą miazgą także wygojenie ewentualnych zmian zapalnych okołowierzchołkowych.

## MOLEKULARNE PODŁOŻE REWASKULARYZACJI

Regeneracja miazgi jest możliwa dzięki obecności komórek macierzystych, które wyróżniają się dwiema ważnymi cechami: możliwością odnowy oraz zdolnością do różnicowania podczas podziału w inne typy komórek. Istnieją dwa mechanizmy, w trakcie których powstają komórki potomne. W pierwszym z nich podział dotyczy pojedynczej komórki, natomiast w drugim przypadku – populacji komórek. Komórki macierzyste częściowo różnicują się, tworząc formę przejściową. Najczęściej z tej grupy przejściowej wykorzystywane są komórki do ostatecznego zróżnicowania (10). Komórki macierzyste zakwalifikowane są do trzech grup:

- totipotencjalne komórki macierzyste – mogą różnicować się w dowolny rodzaj komórek;
- pluripotencjalne komórki macierzyste – mogą różnicować się w dowolny rodzaj komórek, ale tylko we właściwym dla nich środowisku (embrionalne komórki macierzyste);
- multipotencjalne komórki macierzyste – poporodowe komórki macierzyste, powszechnie określane jako dorosłe komórki macierzyste; mają one możliwość tworzenia nowych wielorakich linii komórek.

Komórki macierzyste odpowiedzialne za zdolność regeneracji miazgi należą do ostatniej grupy, czyli do multipotencjalnych. Znajdują się w dużej ilości w niedojrzałych zębach stałych, dając możliwość przekształcenia się w odontoblasty i powstawania zębiny trzeciorzędowej. Inna klasyfikacja wyróżnia komórki embrionalne (ES) oraz postnatalne (AS) (10, 11, 12). Pierwsze z nich należą do pluripotencjalnych komórek macierzystych, ale ze względów etycznych w badaniach wykorzystuje się komórki postnatalne. Należą one do multipotencjalnych komórek macierzystych (13). Dotychczas wyizolowano i opisano pięć rodzajów ludzkich komórek macierzystych związanych z narządem zębowym, do których należą:

- DPSCs – komórki macierzyste miazgi zęba stałego (ang. *Dental Pulp Stem Cells*);
- SHED – komórki macierzyste z resorbujących się zębów mlecznych (ang. *Stem Cells From Human Exfoliated Deciduous Teeth*);
- SCAP – komórki macierzyste z brodawki wierzchołkowej (ang. *Stem Cells From Human Apical Papilla*);
- PDLSCs – komórki macierzyste z więzadła przyzębnego (ang. *Periodontal Ligament Stem Cells*);
- DFSCs – komórki macierzyste woreczka zębowego (ang. *Dental Follicle Stem Cells*).

Wszystkie z nich (oprócz SHED) pochodzą z zębów stałych i zakwalifikowane są do grupy mezenchymalnych komórek macierzystych (MSCs). SHED wyizolowano z resztek żywej miazgi zębów mlecznych. Posiadają zdolność tworzenia kości i zębiny, ale nie regenerują kompleksu miazgowo-zębinowego. Mają wpływ na remodelację kości, dzięki temu regulują czas wyrzynania zębów stałych (10). DPSCs i SHED pochodzą z miazgi, a SCAP pochodzi z prekursora miazgi – z brodawki wierzchołkowej. SCAP jako komórki macierzyste brodawki

zębowej prawdopodobnie znajdują się w kanale zęba po przeprowadzonej dezynfekcji. Umożliwia to dalszy wzrost korzenia po wykonaniu zabiegu rewaskularyzacji. DPSCs odbudowują utracone tkanki i mogą zastąpić uszkodzone odontoblasty nowo wykształconymi. W razie konieczności mogą także różnicować się w komórki podobne do odontoblastów, dzięki którym formuje się tkanka podobna do zębiny. DPSCs oraz SHED mogą dodatkowo różnicować się w komórki nerwowe i tłuszczowe. Odkryto, że DPSCs ma niewielką zdolność różnicowania się w komórkę chrzęstną, mięśniową i kostną. W badaniach przeprowadzonych przez Sonoyama i wsp. (14) wykazano, że po połączeniu SCAP z PDLSCs i pokryciu nimi rusztowania z hydroksyapatytu, a następnie umieszczeniu ich w szczęce świni, wytworzyła się struktura podobna do korzenia. Badanie to dowodzi możliwości tych komórek w dalszym formowaniu korzenia po wykonanej rewaskularyzacji (15).

Oszczędzający sposób preparacji kanału w zębach z niezakończonym rozwojem chroni przed uszkodzeniem komórek macierzystych oraz komórek progenitorowych obecnych w 1/3 wierzchołkowej części kanału zęba. Miejsca, w których znajdują się komórki macierzyste, nazywane są niszami (10). Komórki macierzyste pochodzące z kości są wprowadzane do kanału w trakcie skrwawiania okolicy okołowierzchołkowej (16). Skrzep powstały w kanale jest źródłem czynników wzrostu, które odgrywają istotną rolę w różnicowaniu, wzroście, dojrzewaniu fibroblastów, odontoblastów, cementoblastów oraz stanowi rusztowanie, po którym przemieszczają się prekursorzy nowej tkanki (7, 12). W ostatnich doniesieniach opisywane są próby zastąpienia skrzepu osoczem bogatopłytkowym (PRP – ang. *Platelet Rich Plasma*). Jest to autologiczny koncentrat płytek krwi w niewielkiej ilości osocza, który bogaty jest w czynniki wzrostu i fibrynę (3).

## WYNIKI BADAŃ NAD TKANKĄ POWSTAŁĄ W WYNIKU ZABIEGU REWASKULARYZACJI

Z uwagi na niewielką liczbę badań przeprowadzonych wśród ludzi, nadal ta metoda jest udoskonalana. W niewielu przypadkach doszło do wytworzenia tkanki zbliżonej do miazgi. Zaobserwowano w większości przypadków jedną z trzech możliwych tkanek: cementopodobną, kościopodobną oraz zbliżoną do ozębnej. Rodzaj wytworzonej tkanki zależy od odmiany komórek macierzystych, które w trakcie skrwawiania okolicy okołowierzchołkowej wniknęły do kanału (7). Zależy to również od rodzaju pobudzanych czynników wzrostu oraz morfogenów (3). Zwrócono uwagę na wzrost grubości ściany zęba, tłumacząc to – nie jak dotychczas nawarstwianiem zębiny – ale odkładaniem cementopodobnej tkanki. Podobnie wytłumaczono niewielki wzrost długości korzenia. W niektórych przypadkach potwierdzono, że może być to niepożądany osteoindukcyjny wpływ MTA. W wielu innych badaniach udowodniono, że nowo powstała tkanka na ścianach wewnętrznych kanału jest podobna do cementu i wynika z działania komórek cementotwórczych. W jednej z teorii odkładnie

cementopodobnej tkanki tłumaczone jest gromadzeniem tejże tkanki w miejscach resorpcji i odsłonięcia matrycy zębiny. Nawarstwianie kościopodobnej tkanki stwierdzono przy bardzo zniszczonej ozębnej np. przy zwichnięciach całkowitych. W większości przypadków w kanale, nawet przy odbudowanej miazdze, stwierdza się obecność innej tkanki łącznej. Powstała hipoteza, że nacieki limfocytarne stymulowały komórki macierzyste, w tym przypadku cementotwórcze, zębinotwórcze i kościotwórcze. W trakcie badań skupiono się na zależności istnienia stanu zapalnego w tkankach okołowierzchołkowych i proporcjonalnie przyspieszonym tempie nawarstwiania cementu korzeniowego. Trzeciorzędowa zębina powstaje na skutek oddziaływania czynników zapalnych na odontoblasty (17).

Z badań nad MTA wynika, że po kontakcie z tkanką preparat ten powoduje proliferację, migrację i różnicowanie odontoblastopodobnych komórek, które produkują matrycę kolagenową. Ulega ona później mineralizacji, produkuje osteodentynę i w ten sposób zapoczątkowuje się produkcję zębiny trzeciorzędowej. W ostatnich badaniach nad MTA potwierdzono właściwości cemenokondukcyjne i cementoindukcyjne przy stężeniu mniejszym niż 20mg/mL. Istnieją hipotezy, że MTA posiada również właściwości osteoindukcyjne (17, 18).

Trope i wsp. (17, 19) twierdzą, że w większości przypadków (70%) po zastosowaniu metody rewaskularyzacji, wytwarza się w świetle kanału tkanka podobna do ozębnej. Prawdopodobnie wynika to z przedostania się do kanału zęba komórek macierzystych ozębnej w trakcie skrwawiania okolicy okołowierzchołkowej. Inna teoria tłumaczy to zastosowaniem pasty poliantybiotykowej, której składniki w określonym stężeniu są toksyczne dla tkanki, a jednocześnie wymagane, by skutecznie wyeliminować bakterie. W pozostałych 30% potwierdzono istnienie miazgi. Na podstawie tego uznano, że w kanale – nawet jeśli ząb odzyskuje żywotność – najczęściej nie powstaje typowa miazga, a jedynie inny rodzaj tkanki łącznej o charakterze miazgi zębowej. Z uwagi na powstającą w świetle kanału nową tkankę, i to nie tylko w procesie angiogenezy, niektórzy uważają, że właściwe jest zastąpienie terminu rewaskularyzacji – rewitalizacją (5, 12, 20).

## PODSUMOWANIE

Rewaskularyzacja jest perspektywiczną metodą leczenia wykorzystującą potencjał niedojrzałych zębów stałych w regeneracji kompleksu miazgowo-zębinowego w następstwie obumarcia miazgi. Opierając się na wynikach badań z ostatnich lat, można stwierdzić, że rewaskularyzacja jest dobrym, choć dotąd nie dość

poznany sposób na przywrócenie żywotności niedojrzałego zęba, a tym samym znacznego przedłużenia czasu zachowania go w jamie ustnej. Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do zębów przednich po urazach mechanicznych u dzieci. Dalsze wielokierunkowe badania będą miały na celu zwiększenie liczby powodzeń po wykonaniu tego zabiegu. □

## Piśmiennictwo

1. Bastone EB, Freer TJ, McNamara JR: Epidemiology of dental trauma: A review of the literature. *Aust Dent J* 2000; 45: 2-9.
2. Sheehy EC, Roberts GJ: Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review. *Br Dent J* 1997; 11: 241-246.
3. Witek A, Nowicka A, Lipski M, Buczkowska-Radlińska J: Rewaskularyzacja miazgi – nowa metoda leczenia endodontycznego zębów stałych z niezakończonym rozwojem korzenia – przegląd piśmiennictwa. *Mag Stomatol* 2012; 10: 122-124.
4. Fouad AF: The Microbial Challenge to Pulp Regeneration. *Adv Dent Res* 2011; 3: 285-289.
5. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y: Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *JOE* 2008; 7S(34): 51-56.
6. Lenzi R, Trope M: Revitalization Procedures in Two Traumatized Incisors with Different Biological Outcomes. *JOE* 2012; 3(38): 411-414.
7. Wigler R, Kaufman AY, Lin S et al.: Revascularization: A Treatment for Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Incomplete Root Development. *JOE* 2013; 3(39): 319-326.
8. Huang GT, Lin LM: Letter to the editor: comments on the use of the term "revascularization" to describe root regeneration. *JOE* 2008; 5(34): 511-512.
9. Heffernan M: Pulp Fiction: Can we grow pulps? *Aust Dent Pract* 2012; 5(23): 50-54.
10. Pawłowska E, Szczepańska J: Dorosłe komórki macierzyste tkanek zęba i ich nisze – przyszłość w regeneracji tkanek zęba? *Poradnik Stomatol* 2005; 1(39): 14-18.
11. Zhang W, Yelick PC: Vital Pulp Therapy – Current Progress of Dental Pulp Regeneration and Revascularization. *Int J Dent* 2010; 1-9.
12. Archana MS, Sujana V, Nagesh B, Babu PJK: Revascularization – an overview. *J Int Dent Med Res* 2012; 1(5): 55-59.
13. Iglesias-Linares A, Yanez-Vico RM, Sanchez-Borrego E et al.: Stem cells in current paediatric dentistry practice. *Arch Oral Biol* 2013; 3(58): 227-238.
14. Sonoyama W, Liu Y, Fang D et al.: Mesenchymal stem cell – mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS ONE* 2006; 1: 79.
15. Huang GT: A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: Conservation of stem cells for regeneration. *J Dent* 2008; 36: 379-386.
16. Gomes-Filho JE, Duarte PC, de Oliveira CB et al.: Tissue Reaction to a Triantibiotic Paste Used for Endodontic Tissue Self – regeneration of Nonvital Immature Permanent Teeth. *JOE* 2012; 1: 91-94.
17. Wang X, Thibodeau B, Trope M et al.: Histologic Characterization of Regenerated Tissues in Canal Space after the Revitalization/Revascularization Procedure of Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis. *JOE* 2010; 1: 56-63.
18. Parirokh M, Torabinejad M: Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review – Part III: Clinical Applications, Drawbacks, and Mechanism of Action. *JOE* 2010; 3: 400-413.
19. Trope M: Regenerative potential of dental pulp. *Pediatric Dent* 2008; 30: 206-210.
20. Chuensombat S1, Khemaleelakul S, Chattipakorn S, Srisuwan T: Cytotoxic effects and antibacterial efficacy of a 3-antibiotic combination: an in vitro study. *JOE* 2013; 6(39): 813-819.

nadesłano: 20.01.2014

zaakceptowano do druku: 26.02.2014

Adres do korespondencji:

\*Joanna Szczepańska

Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego UM

ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

tel.: +48 (42) 675-75-16

e-mail: joanna.szczepanska@umed.lodz.pl