

Opodstatnenosť použitia formokrezolu v detskom zubnom lekárstve História a súčasnosť známeho ošetrovacieho postupu v detskej endodoncii

(Prehľadový článok)

Legitimacy of Use of Formocresol in Pediatric Dentistry History and Present of a Well-known Procedure in Pediatric Endodontics

(Review)

Kováč J., Kováč D.

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA,
Bratislava, SR

SÚHRN

Prehľadový článok sa zaoberá problematikou endodontickej terapie mliečnych zubov, formokrezolovou pulpotómiou, opodstatnenosťou použitia formokrezolu v detskom zubnom lekárstve, obavami z formokrezolovej pulpotómie a jej alternatívami.

Desaťročia výskumu identifikovali formaldehydové produkty ako zastaralé a problematické. Príkladom môže byť formokrezol, ktorého použitie je sporné kvôli jeho toxickým, karcinogénnym a genotoxickým účinkom. Existuje pritom viacero vhodnejších a dokonalejších neinvazívnych klinických postupov. Záver článku sa preto zaoberá dôvodmi vylúčenia použitia formokrezolu v detskom zubnom lekárstve.

Kľúčové slová: formokrezol – formokrezolová pulpotómia – účinnosť formokrezolovej pulpotómie – obavy z formokrezolu – alternatívy formokrezolovej pulpotómie

SUMMARY

This review article deals with the endodontic therapy problem of primary teeth, formocresol pulpotomy, legitimacy of use of formocresol in pediatric dentistry, concerns about formocresol and alternatives to the formocresol pulpotomy.

The decades of research have identified old-fashioned formaldehyde products like formocresol as problematic because of its toxicity, carcinogenicity, and genotoxicity. There are several viable and superior noninvasive clinical procedures. The end of the article deals with the reasons to abandon formocresol in pediatric dentistry.

Key words: formocresol – formocresol pulpotomy – efficacy of formocresol pulpotomy – concerns about formocresol – alternatives to the formocresol pulpotomy

ÚVOD

V mliečnom chrupu sa často pozoruje odumieranie zubnej drene. Zvýšená mortalita súvisí s topografiou zubnej drene, rýchlym postupom kazu ku dreni a neskorou diagnostikou kariéznych lézií na aproximálnych plôškach zubov. Dokázalo sa, že aj v dreni zubov s výplňami sú časté degeneratívne a atrofické zmeny. Sú príčinou ošetrenia v čase, keď v zubnej dreni ešte bez príznakov prebehli patologické procesy, alebo sa neurobila správna diagnóza ochorenia drene a zub sa neošetril lege artis. S odumieraním drene mliečnych zubov sa zubný lekár najčastejšie stretáva pri prvých molároch, zriedkavejšie pri druhých molároch a najmenej pri rezákoch a očných zuboch.

Voľba liečby a používaného liečiva sa má riadiť správnu diagnózou. A práve správne stanovenie diagnózy ochorenia zubnej drene a parodontu v mliečnom chrupe je v pedostomatológii veľkým problémom. V praxi je ošetrojúci zubný lekár odkázaný na klinické vyšetrenie a RTG, ktoré nemusia byť vždy smerodajné. Často sa potom volí terapia, ktorá nie je primeraná skutočnej histopatologickej podstate ochorenia. Okrem stanovenia správnej diagnózy možno veľa neúspechov pripočítať anatomicke-fyziologickým zvláštnostiam mliečného chrupu a veku pacienta. Zatiaľ nevyriešeným problémom je ošetrovanie koreňových kanálikov. Po 4. roku života treba počítať so začínajúcou resorpciou koreňov a podľa toho sa riadiť pri terapii. Nesmie sa zabúdať ani na ohrozenie zárodokov trvalých zubov a na prípadné poškodenie celého organizmu z odontogénneho ložiska. Následky predčasných strát mliečnych zubov majú významný vplyv na vývin trvalého chrupu. Preto voľbu terapie podstatne ovplyvňuje požiadavka čelustných ortopédov zachovať mliečny chrup pokiaľ možno až do výmeny zubov, čo odrádza pedostomatológov od radikálnej terapie.

Zubný lekár by mal predvídať následky ponechania neliečeného kariézneho mliečného zuba v chrupe. V okolí takéhoto zuba sa môže vyvinúť akútny zápalový proces, ktorý môže pretrvávajúť v chronickej forme (ohnisková infekcia). Trvalému zuba ležiacemu pod ním hrozí riziko defektného vývinu. Následkom predčasnej extrakcie mliečnych zubov sa môže vyvinúť čelustno-ortopedická odchýlka. Celkový hygienický stav ústnej dutiny s neošetrenými kariéznymi ložiskami je zlý. Preto úspešná terapia zubnej drene mliečnych zubov (predovšetkým molárov) je jednou z najcennejších služieb poskytovaných zubným lekárom detskému pacientovi [16].

Z historického hľadiska veľkým pokrokom v oblasti liečby a zachovania značného počtu mliečnych zubov, ktoré by inak boli odsúdené na extrakciu, bolo použitie formokrezolu. Formokrezol zaviedol Buckley v roku 1905 ako relatívne netoxický devitalizačný prostriedok ešte v dobe pred zavedením lokálnej anestézie do liečby zubnej drene. Od roku 1950 sa používal s veľkým úspechom primárne ako pulpálny medikament. V indikovaných prípadoch sa vďaka svojej vysokej klinickej úspešnosti formokrezolová pulpotómia stala veľmi populárnou a rozšírenou (najmä na severoamerickom kontinente) až do obdobia, kým sa neobjavili prvé dôkazy o možných karcinogénnych, mutagénnych, alergických a iných nepriaznivých účinkoch formaldehydových preparátov a kampani za ich úplné vylúčenie z humánnej medicíny.

V praxi sa používa pôvodný Buckleyho roztok, alebo častejšie roztok riedený v podobe:

Sol. formalini 40%	1,9 g
Kresoli saponati	3,5 g
Glycerini	1,5 g
Spiriti 96%	43,1 g
M. f. sol.	

Formokrezol bol v minulosti rozšíreným spôsobom ošetrenia mliečnych zubov s hlbokým kazom. V súčasnosti sa však jeho používanie minimalizuje a dokonca je snaha úplne ho vylúčiť z terapie [10].

FORMOKREZOLOVÁ PULPOTÓMIA

Formokrezolová pulpotómiu do ošetrovania zaviedol v roku 1936 Sweet a išlo o postup vo viacerých návštevách. Uvádza sa ako Sweetova technika a nazývala sa aj ako nevi-

tálny alebo mumifikačný postup. Jej používanie odporúčalo veľa ošetrojúcich, ale iba na empirickej báze. Počiatkové predoperačné kritériá boli menej prísne ako súčasné a zahŕňali aj devitálne zuby. Cieľom ošetrovania bolo striedaním liečiv (najmä formokrezolu a kreozotu pripraveného z bukového dreva) dezinfikovať pulpovú komoru pred jej vyplnením pastou. Sweet odporúča aplikáciu vatového tampónika s formokrezolom dvakrát na 2–3 dni a na tretej návšteve prekrytie dreňových pahýľov zinkoxidom s eugenolom. Sweetove výsledky overoval Emmerson, pričom úspech zistil pri 97 % liečených zubov. Ošetrovanie sa z viacerých návštev zredukovalo na dve, kde sa v rozpätí 2–3 dní ponechávali na pulpálnych pahýľoch vatové tampóniky nasiaknuté formokrezolom. Preukázalo sa, že ak sa formokrezol aplikoval pri ošetrovaní na 2 sedeniach, nastal vzostup vertikálnej kalcifikačnej degenerácie, čo následne mohlo spôsobiť zúženie koreňových kanálikov a vznik problému s resorpciou [16].

Vplyv dĺžky aplikácie formokrezolu v rozsahu od minút až po dni študovali viacerí autori a pri mikroskopickom hodnotení zistili, že hlavný účinok formokrezolu sa objavil v priebehu prvých 5 minút pôsobenia. Vzhľadom na zistené poznatky sa ošetrovanie v 2 návštevách zredukovalo na jednorazové. Redig porovnal výsledky oboch postupov a nezistil žiadne rozdiely. Pohodlnosť jednorazového ošetrovania z hľadiska detí a rodičov, ako aj menšie technické problémy, však jednoznačne ukázali prednosti jednorazového ošetrovania s 5-minútovou aplikáciou formokrezolu pred plnením [16].

Princíp používania formokrezolovej amputácie je založený na antimikrobiálnom účinku formokrezolu a jeho schopnosti fixovať zvyškové pulpálne tkanivo. Viacero autorov skúmalo histologické zmeny prebiehajúce v amputovanej zubnej dreni dlhšiu dobu po ošetrovaní. Mansukhani po pôsobení formokrezolu na pulpálne tkanivo v priebehu 7–14 dní rozlišovala tri zóny: širokú acidofilnú zónu fixácie, širokú škvrnitú zónu s redukovanými bunkami a vláknami (atrofia) a širokú zónu zápalových buniek nahromadených na spojení s predchádzajúcou zónou a rozdielne prenikajúcou hlbšie k apexu. Nepozorovala sa tendencia ohraničiť zápalovú oblasť fibróznou vrstvou, ani kalcifikovanou bariérou. V žiadnom prípade sa nepozorovala tvorba dentínu. V celom rozsahu drene prebiehala fixácia s konečnou fibrózou. Tieto zmeny sa pozorovali po 60 dňoch a aj po 1 roku. Na základe toho Mansukhani navrhovala, aby sa formokrezol aplikoval na 2 až 3 dni a nie na viac ako 7 dní pred definitívnym prekrytím [16].

Emmerson a kol. vo svojej histologickej štúdii udávajú, že fixácia pulpálneho tkaniva nastáva v čase od 5 minút do 3 dní. V prípade dlhšej aplikácie sa objaví kalcifikačná degenerácia. Pod fixovanou zónou sa objavili znaky degenerácie odontoblastov a tvorby kalcifikujúceho tkaniva pozdĺž dlhej osi koreňového kanálika [16].

Berger vo svojej histologickej štúdii skúmal účinok formokrezolu na pulpové tkanivo. Pozoroval, že začiatkom 7. týždňa po jeho aplikácii pri pulpotómii prerastalo cez foramen apicale granulačné tkanivo, ktoré nahrádzalo nekrotické pulpálne tkanivo v kanáliku. Po dlhšej dobe sa granulačné tkanivo objavilo aj koronálnejšie, asi v 35. týždni bolo v tesnej blízkosti alebo dokonca úplne v oblasti amputácie. Pozoroval tiež osteodentín, ktorý vyplňal oblasti vnútornej resorpcie a mierne zužoval priesvit kanálika [16].

Hicks a kol. uskutočnili retrospektívnu rádiografickú štúdiu skúmajúcu formokrezolové pulpotómie pri mliečnych molároch. Ich výsledky preukázali zrýchlenie koreňovej resorpcie, vápenaté metamorfózy a prípady rádiolucencií v miestach furkácií [4].

Roberts vo svojej prospektívnej štúdii uvádza klinický úspech a účinok formokrezolovej pulpotómie uskutočnenej na mliečnych molároch na základe veku, v ktorom vypadli. Pri vitálnych mliečnych zuboch zistil veľké klinické úspechy a po liečbe zubnej drene nepozoroval žiadny významný vplyv na exfoliáciu [13].

Farooq a kol. realizovali retrospektívnu štúdiu hodnotiacu liečbu hlbokých kazov mliečnych molárov formokrezolovou pulpotómiou a nepriamym prekrytím zubnej drene. Úspech nepriameho prekrytia zubnej drene bol významne vyšší ako pri formokrezolovej pulpotómii. Exfoliácia mliečnych molárov bola významne rýchlejšia pri formokrezolovej pulpotómii [3].

Salako a kol. vo svojej štúdii porovnávali bioaktívne sklo, MTA (mineral trioxide aggregate), síran železitý a formokrezol ako pulpotomické činidlá pri potkaních molároch. Zistili, že formokrezol histologicky preukázal zóny atrofie, zápalu a fibrózy, pričom fibróza bola rozsiahlejšia po 4 týždňoch, v určitých vzorkách dokonca s prítomnou kalcifikáciou [14].

OBAVY SPOJENÉ S FORMOKREZOLOVOU PULPOTÓMIU

Väčšina pedostomatológov vo Veľkej Británii a USA používa pri vitálnej terapii zubnej drene mliečnych zubov formokrezolovú pulpotómiu. Až 54 % pedostomatológov v Británii vyslovilo obavy z možnej senzibilizácie a toxických, mutagénnych a karcinogénnych účinkov formokrezolu. Prieskum medzi špecialistami z roku 2002 preukázal, že až 42 % z nich zvažovalo, že zmenia svoju techniku terapie zubnej drene v snahe vyhnúť sa formokrezolu. Casas a kol. uskutočnili prieskum medzi kanadskými pedagógmi zaoberajúcimi sa učebnými osnovami pedostomatológie, ktoré určujú plán vysokoškolskej výučby pre pracovný postup vitálnej terapie zubnej drene mliečnych zubov [5].

Formokrezolová pulpotómia so zriadeným alebo neriedeným formokrezolom je stále štandardom pre didaktickú a klinickú výučbu kanadských vysokoškolákov. Aj keď mnoho pracovných postupov poskytuje didaktické inštrukcie o alternatívnych technikách, menej než tretina z nich ponúka klinické riešenie bez aldehydu. Náhrady formokrezolovej pulpotómie by mali preukazovať ekvivalentnú účinnosť v optimálne navrhnutých klinických podmienkach a zmenšiť bezpečnostné obavy práve použitím nealdehydových postupov [2]. Zubní lekári, ktorí zvažujú takéto postupy, môžu získať informácie z nasledujúceho prehľadu klinických skúmaní.

Obavy týkajúce sa bezpečnosti formokrezolu sa objavili v stomatologickej a všeobecnomedicínskej literatúre pred viac než 20 rokmi [9]. Krezol je lokálne deštruktívny pre vitálne tkanivo, ale jeho potenciál pre systémovú distribúciu v celom organizme po pulpotómii je zanedbateľný. Hlavný záujem sa zameriava na formokrezolovú zložku – formaldehyd. Hoci riedenie formokrezolu je špecifikované vo vysokoškolských učebných plánoch, väčšina, t.j. 78 % amerických pedostomatológov, ktorí používajú formokrezol pri pulpotómii mliečnych zubov, ho aplikuje v plnej koncentrácii. Iba 2 % používajú navrhované presné riedenie formokrezolu (1:5) [8].

Pri formaldehyde sa po pulpotómii preukázala systémová distribúcia. Experimenty na psoch preukázali, že až 10 % formaldehydu uvoľneného pri formokrezolovej pulpotómii sa absorbovalo systémovo. V jednej zo štúdií sa distribuoval rádioaktívne značený formaldehyd do vnútorností potkanov po formokrezolovej pulpotómii už pri jednom molári.

Obavy z formokrezolu zahŕňujú 3 oblasti: *mutagenicitu*, *karcinogenicitu* a *imunitnú senzibilizáciu*. Pri pokusoch na psoch sa preukázal vznik protilátok vedúcich k imunitnej senzibilizácii na formaldehyd. Mutagénne a karcinogénne účinky expozície formaldehydu sa preukázali v niekoľkých výskumoch na zvieratách [2]. Swenberg a kol. a Kerns a kol. zistili pri pokusoch na potkanoch vzťah medzi expozíciou formaldehydu a vývojom spinocelulárneho karcinómu [7, 15]. Bolt na potkanoch, pri ktorých sa experimentálne vyvinuli tumory, uvádza dôkaz interakcie medzi formaldehydom a DNA. Dospel k záveru, že formaldehyd predstavuje pre ľudí skutočné riziko vzniku rakoviny [1]. Nedávny klinický výskum na ľuďoch uvádza, že pri 10 % z detí, ktoré absolvovali jednu formokrezolovú pulpotómiu, sa preukázalo štatisticky významné zvýšenie chromozómových aberácií, ktoré sa nezistilo pri kontrolnej skupine [17]. Zubní lekári pritom pri deťoch s hlbokým kazom v rannom detstve zvyčajne v priebehu jednej návštevy uskutočnia viacero formokrezolových pulpotomií.

Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC) Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) nedávno preklasifikovala formaldehyd na známy ľudský karcinogén. IARC v komuniké pre tlač vydanom v júni 2004 uvádza, že existujú dostatočné dôkazy o tom, že formaldehyd spôsobuje rakovinu nosohltanu. Nedostatočný dôkazný materiál je však o tom, že spôsobuje karcinóm nosa a paranazálnych dutín. A napokon existuje významný, nie však dostatočný dôkaz, že spôsobuje u ľudí leukémiu.

Casas a kol. sa domnievajú, že zubní lekári, ktorí argumentujú, že pri formokrezole sa nedokázala súvislosť so vznikom ochorenia ľudí, ignorujú dôkaz, ktorý IARC použila na jeho preklasifikovanie na ľudský karcinogén. Pri formaldehyde sa preukázalo, že spôsobuje imunitnú senzibilizáciu, mutáciu a rakovinu pri zvieratách a významne zvyšuje množstvo chromozómových aberácií pri niektorých deťoch. Alternatívne spôsoby terapie zubnej drene šetrnejšími medikamentmi, ktoré sa nedistribuuju systémovo, ponúkajú pacientom istú mieru bezpečnosti pred intravaskulárnym formokrezolom distribuovaným do konečných orgánov [2].

ÚČINNOSŤ FORMOKREZOLOVEJ PULPOTÓMIE

Napriek tomu, že o formokrezolovej pulpotómii sa publikovalo mnoho klinických štúdií, iba 3 z nich boli randomizované kontrolné štúdie s vhodnou experimentálnou koncepciou a skúmaním. Nadin a kol. v prehľadovej práci o liečbe zubnej drene v mliečnom chrupe identifikovali potrebu seriózných výskumov v tejto oblasti, pretože iba 3 zo 77 publikovaných článkov spĺňa kritéria CONSORT pre randomizované kontrolné štúdie [2, 12]. Tieto tri výskumy porovnávali formokrezolovú pulpotómiu s elektrochirurgickou pulpotómiou, s pulpotómiou síranom železitým a pulpotómiu síranom železitým s vitálnou terapiou koreňových kanálikov v mliečnom chrupe. Ďalšie techniky terapie zubnej drene, ako použitie hydroxidu vápenatého, laserová pulpotómia, priame prekrytie zubnej drene a iné, neboli predmetom tohto skúmania. Navyše, prehľadová práca je ukončená tým, že neexistuje žiadny spoľahlivý dôkaz, ktorý by podporoval prevahu jedného spôsobu terapie [2].

Ibricevic a kol. uskutočnili dlhodobú prospektívnu randomizovanú klinickú štúdiu na 70 deťoch vo veku od 3 do 6 rokov. V tejto štúdiu porovnávali formokrezol a síran železitý pri pulpotómii mliečnych molárov. Nezistili významné rozdiely medzi klinickými a röntgenologickými výsledkami pri oboch látkach 48 mesiacov po liečbe [6].

Loh a kol. uskutočnili meta-analýzu publikovaných formokrezolových pulpotómií a pulpotómií síranom železitým, pričom dospeli k záveru, že síran železitý vykazuje podobné výsledky ako formokrezol [11].

ALTERNATÍVY FORMOKREZOLOVEJ PULPOTÓMIE

Alternatívne techniky vitálnej pulpotómie by mali mať účinnosť rovnakú, alebo lepšiu než formokrezolová technika a širokú mieru bezpečnosti. Alternatívami formokrezolovej pulpotómie sú pulpotómia síranom železitým, použitie MTA (mineral trioxide aggregate), $\text{Ca}(\text{OH})_2$, adhezívnych materiálov, vitálna terapia koreňových kanálikov mliečnych zubov, elektrochirurgická pulpotómia a pulpotómia s použitím lasera.

Pulpotómia síranom železitým preukázala v priamych porovnaniach a meta-analýzach systematicky preskúmanej literatúry ekvivalentné klinické a RTG výsledky k formokrezolovej pulpotómii. Síran železitý vytvára v orálnych mäkkých tkanivách lokálnu, avšak reverzibilnú zápalovú odpoveď. V stomatologickej, resp. medicínskej literatúre vo všeobecnosti, sa napriek pravidelnému klinickému používaniu síranu železitého od roku 1856 neuvádzajú žiadne obavy v súvislosti s jeho toxickými alebo škodlivými účinkami.

Terapia koreňových kanálikov v mliečnom zube má lepšie výsledky ako pulpotómia síranom železitým, avšak nikdy nebola priamo porovnávaná s formokrezolovou pulpotómiou. Koreňová výplň, na ňu aplikovaný oxid zinočnatý a eugenol, vyvolávajú lokalizovanú zápalovú odpoveď v mäkkom tkanive živej zubnej drene.

Ďalšia metóda, pulpotómia s použitím MTA, sa v malých experimentoch s krátkodobým sledovaním preukázala ako sľubná. Použitie MTA však môže byť prijaté ako legítimná alternatíva formokrezolovej pulpotómie až po ukončení náležite rozsiahlych randomizovaných, prospektívnych klinických štúdií s dlhodobým (minimálne 2-ročným) sledovaním. Zohľadnenie vysokej ceny môže limitovať rozsiahle použitie MTA, i napriek jeho štúdiami preukázanej účinnosti [2].

ZÁVER

Endodontická terapia mliečnych zubov je na periférii záujmu väčšiny zubných lekárov a niekedy aj pedostomatológov. Častým dôvodom je nedostatočná informovanosť a nejednoznačnosť niektorých odporúčaných liečebných postupov. Najviac sa diskutuje o látkach používaných pri pulpotomických metódach, pri pulpektómii a ošetrovaní infikovaných koreňových kanálikov [10].

Prieskumy naznačujú, že väčšina pedostomatológov používa formokrezolovú pulpotó-

miu, aj napriek obavám pred následnou systémovou distribúciou formaldehydu. Pri formaldehide sa preukázalo, že pri zvieratách spôsobuje imunitnú senzibilizáciu, mutáciu a rakovinu, pričom bol dokonca preklasifikovaný na ľudský karcinogén. Pulpotómia síranom železitým a vitálna terapia koreňových kanálikov mliečného zuba používajú mierne liečivá a v randomizovaných klinických pokusoch preukázali výsledky ekvivalentné alebo lepšie než pri formokrezolovej pulpotómii [2]. Vzhľadom na známe riziká použitia formokrezolu a existujúce osvedčené alternatívy s rovnakou účinnosťou jeho použitie v detskom zubnom lekárstve je v súčasnosti z etického hľadiska neopodstatnené. Z právneho hľadiska v zmysle nariadení Európskeho parlamentu a Rady vo všeobecnosti platí, že používanie prípravkov v členských štátoch Európskej únie, ktoré nespĺňajú kritériá zdravotníckych prostriedkov, alebo liečivých prípravkov, konkrétne smerníc 2007/47/EC – zdravotnícke prostriedky, alebo 2001/83/EC – liečivé prípravky, rovnako ako formokrezol, je nezákonné.

LITERATÚRA

- Bolt, H. M.:** Experimental toxicology of formaldehyde. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, roč. 113, 1987, č. 4, s. 305–309.
- Casas, M. J., Kenny, D. J., Judd, P. L., Johnston, D. H.:** Do we still need formocresol in pediatric dentistry? *J. Can. Dent. Assoc.*, roč. 71, 2005, č. 10, s. 749–751.
- Farooq, N. S., Coll, J. A., Kuwabara, A., Shelton, P.:** Success rates of formocresol pulpotomy and indirect pulp therapy in the treatment of deep dentinal caries in primary teeth. *Pediatr. Dent.*, roč. 22, 2000, č. 4, s. 278–286.
- Hicks, M. J., Barr, E. S., Flaitz, C. M.:** Formocresol pulpotomies in primary molars: A radiographic study in pediatric dentistry. *J. Pedod.*, roč. 10, 1986, s. 331–339.
- Hunter, M. L., Hunter, B.:** Vital pulpotomy in the primary dentition: attitudes and practices of specialists in paediatric dentistry practising in the United Kingdom. *Int. J. Paediatr. Dent.*, roč. 13, 2003, č. 4, s. 246–250.
- Ibricevic, H., Al-Jame, G.:** Ferric sulphate and formocresol in pulpotomy of primary molars: long term follow-up study. *Eur. J. Paediatr. Dent.*, roč. 4, 2003, č. 1, s. 28–32.
- Kerns, W. D., Pavkov, K. L., Donofrio, D. J., Gralla, E. J., Swenberg, J. A.:** Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.*, roč. 43, 1983, č. 9, s. 4382–4392.
- King, S. R. A., McWhorter, A. G., Seale, N. S.:** Concentration of formocresol used by pediatric dentists in primary tooth pulpotomy. *Pediatr. Dent.*, roč. 24, 2002, č. 2, s. 157–159.
- Lewis, B. B.:** Formaldehyde in dentistry: a review for the millennium. *J. Clin. Ped. Dent.*, roč. 22, 1998, č. 2, s. 167–177.
- Ležovič, J. a kol.:** Detské zubné lekárstvo. Banská Bystrica, DALI-BB, 2005, 402 s.
- Loh, A., O'Hoy, P., Tran, X., Charles, R., Hughes, A., Kubo, K., Messer, L. B.:** Evidence-based assessment: evaluation of the formocresol versus ferric sulfate primary molar pulpotomy. *Pediatr. Dent.*, roč. 26, 2004, č. 5, s. 401–409.
- Moher, D., Schulz, K. F., Altman, D. G.:** The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, roč. 357, 2001, č. 9263, s. 1191–1194.
- Roberts, J. F.:** Treatment of vital and non-vital primary molar teeth by one-stage formocresol pulpotomy: clinical success and effect upon age at exfoliation. *Int. J. Paediatr. Dent.*, roč. 6, 1996, č. 2, s. 111–115.
- Salako, N., Joseph, B., Ritwik, P., Salonen, J., John, P., Junaid, T. A.:** Comparison of bioactive glass, mineral trioxide aggregate, ferric sulfate, and formocresol as pulpotomy agents in rat molar. *Dent. Traumatol.*, roč. 19, 2003, č. 6, s. 314–320.
- Swenberg, J. A., Kerns, W. D., Mitchell, R. I., Gralla, E. J., Pavkov, K. L.:** Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res.*, roč. 40, 1980, č. 9, s. 3398–3402.
- Veselá, S.:** Štúdium ťažkých foriem zubného kazu mliečného chrupu a ošetrovanie jeho následkov. Záverečná výskumná správa, III. Stomatologická klinika FN, Bratislava, 1980, 80 s.
- Zarzar, P. A., Rosenblatt, A., Takahashi, C. S., Takeuchi, P. L., Costa Jr., L. A.:** Formocresol mutagenicity following primary tooth pulp therapy: an in vivo study. *J. Dent.*, roč. 31, 2003, č. 7, s. 479–485.

MUDr. Ján Kováč, PhD.

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA

Heydukova 10

812 50 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: mudr.jan.kovac@gmail.com