

Wybrane związki chloru stosowane w stomatologii

Selected chlorine compounds used in dentistry

Niestacjonarne Studia Podyplomowe Metodologii Badań Naukowych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2019.7>

STRESZCZENIE

Chlor jest znany od 1810 roku. Ze względu na wysoką aktywność chemiczną występuje w przyrodzie wyłącznie w postaci związanej. Znalazł zastosowanie w stomatologii, w wielu związkach chemicznych niezbędnych w leczeniu zachowawczym, periodontologii oraz chirurgii stomatologicznej. W pracy przedstawiono, na podstawie danych z piśmiennictwa, wybrane środki chemiczne powszechnie używane w gabinetach stomatologicznych, zawierające w swoim składzie chlor, ich właściwości oraz sposób działania. W publikacji uwzględniono chlorheksydynę, podchloryn sodu, chlorek sodu, chlorowodorek artykainy oraz chloroform.

Słowa kluczowe: chlor, związki chloru w stomatologii, chlorheksydyna, podchloryn sodu, chlorek sodu, chlorowodorek artykainy, chloroform.

ABSTRACT

Chlorine has been known since 1810. Due to high chemical activity, it occurs in nature only in a bound form. He found application in dentistry, in many chemical compounds necessary for conservative treatment, periodontology and dental surgery. The work presents, on the basis of data from the literature, selected chemicals commonly used in dental surgeries, containing chlorine, their properties and mode of action. The publication includes chlorhexidine, sodium hypochlorite, sodium chloride, articaïne hydrochloride, and chloroform.

Keywords: chlorine, chlorine compounds in dentistry, chlorhexidine, sodium hypochlorite, sodium chloride, articaïne hydrochloride, chloroform.

Wstęp

Chlor w stanie wolnym został wyodrębniony po raz pierwszy przez szwedzkiego chemika Karla Wilhelma Scheelego w roku 1774, który uważał jednak, że to tylko uboczny skutek przeprowadzonej przez niego reakcji. Dopiero w roku 1810 H.B. Davy doszedł do wniosku, że w eksperymencie Scheelego powstał nowy pierwiastek, który ze względu na barwę (gr. chloros-żółtozielony) nazwano chlorem [1].

Chlor jest pierwiastkiem należącym do 17 grupy układu okresowego pierwiastków, fluorowców. Jest zielonożółtym gazem o charakterystycznym ostrym i duszącym zapachu, cięższym od powietrza, słabo rozpuszczalnym w wodzie i bardzo toksycznym. Ma właściwości utleniające i odbarwiające. Ze względu na dużą aktywność chemiczną chlor występuje w przyrodzie wyłącznie w postaci związanej [2]. W stomatologii znalazł szerokie za-

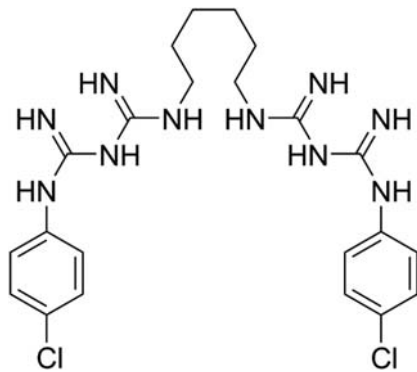
stosowanie w środkach do dezynfekcji i odkażania, znieczulających oraz neutralizujących.

Cel

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki wybranych związków: chlorheksydyny, podchlorynu sodu, chlorowodoru artykainy, chlorku sodu oraz chloroformu, stosowanych w praktyce stomatologicznej na podstawie literatury. W pracy korzystano z bazy medycznej PubMed.

Chlorheksydyna (CHX)

Chemicznie związek ten jest sztucznie wytworzoną pochodną biguanidu, silną zasadą, praktycznie nierozpuszczalną w wodzie. Kationowa cząsteczka CHX jest aktywna dzięki atomom chloru, które znajdują się przy pierścieniach fenolowych (**Rycina 1**) [3].



Rycina 1. Wzór strukturalny cząsteczki chlorheksydyny
Figure 1. The structural formula of the chlorhexidine molecule

Chlorheksydyna dzięki dodatniemu ładunkowi łączy się z ujemnie naładowaną błoną komórkową bakterii, doprowadzając do zaburzeń procesów metabolicznych błony (działanie bakteriostatyczne), a przy wyższych stężeniach do jej uszkodzenia i przerwania (działanie bakteriobójcze). Dwukationowa cząsteczka chlorheksydyny wiąże się poprzez siły elektrostatyczne z grupami karboksylowymi lub fosforanowymi błony śluzowej, ściany komórkowej bakterii i pelliculi. Z powierzchni struktur jamy ustnej jest uwalniana przy udziale jonów wapnia ze śliny [4].

Utrzymuje się w jamie ustnej nawet do 8 godzin. CHX ponadto zmniejsza odkładanie się płytki nazębnej, sprzyja remineralizacji i zaburza demineralizację tkanek twardych zęba, a także, dzięki zdolności wnikania w głąb miękkich złogów bakteryjnych, działa przeciwzapalnie [5]. Chlorheksydyna charakteryzuje się szerokim spektrum działania — przede wszystkim przeciwko bakteriom Gram(+), słabiej Gram(-), tlenowym, beztlenowym, formom przetrwalnikowym, a także grzybom z rodzaju *Candida* spp., niektórym wirusom. Dodatkową ważną cechą chlorheksydyny jest jej znikoma szkodliwość. Najczęściej spotykanymi działaniami ubocznymi długotrwałej terapii z zastosowaniem chlorheksydyny są: przebarwienia zębów, języka, wypełnień z materiałów złożonych oraz szkłojonomerowych, podrażnienia błony śluzowej i zaburzenia smaku. Należy jednak podkreślić, że objawy te mają charakter przejściowy i są zupełnie odwracalne po zaprzestaniu terapii [6–8].

Zastosowanie

Chlorheksydyna w periodontologii znalazła przede wszystkim zastosowanie w leczeniu zapalenia dziąseł (gingivitis), przyzębia (periodontitis) i zapaleń okołowszczepowych (periimplantitis) w okresie przed- i pozabiegowym, w przebiegu

zakażenia HIV oraz u pacjentów upośledzonych umysłowo lub fizycznie. Używana jest najczęściej w postaci żeli i płukanek, w stężeniu 0,1%, 0,12% oraz 0,2% [9].

Chlorheksydyna (CHX) jest uważana za złoty standard antyseptycznego leczenia jamy ustnej ze względu na jej wysoką antibakteryjną zdolność, jej działanie hamujące na aktywność glikozydową, proteolityczną i metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej oraz zmniejszanie skuteczności koncentracji leukocytów (do poziomów podstawowych) i cytokin prozapalnych. CHX jest środkiem przeciwdrobnoustrojowym należącym do grupy pochodnych N5 1: 6-bis-biguanidoheksanu. Jest również skuteczny w leczeniu infekcji jamy ustnej. CHX wiąże się z ujemnie naładowanymi miejscami na bakteryjnej powierzchni ściany poprzez siły elektrostatyczne. Takie oddziaływanie wpływa na strukturę błony i powoduje wyciek wewnątrzkomórkowych składników bakterii. Dzięki stosowaniu preparatów do płukania jamy ustnej CHX występuje natychmiastowe działanie bakteriobójcze z powodu wytrącania cytoplazmatycznego. Działanie bakteriostatyczne jest dodatkowo indukowane przez adsorpcję i przedłużone uwalnianie CHX z powierzchni jamy ustnej. Ten efekt tworzenia się płytki nazębnej i brak toksyczności ogólnoustrojowej czynią CHX powszechnie stosowanym antyseptycznym środkiem w kooperacyjnym leczeniu stomatologicznym. Jednakże ostatnie badania wykazały, że CHX wywiera silny wpływ cytotoksyczny na ludzkie tkanki przyzębia, takie jak fibroblasty dziąsłowe, komórki nabłonka dziąseł, komórki więzadła przyzębia, wyhodowane komórki kości wyrostka zębodołowego i komórki osteoblastyczne. Zmniejsza również adhezję fibroblastów dziąsła do fibronektyny i zapobiega przyleganiu fibroblastów do powierzchni korzenia; w związku z tym może zakłócać leczenie i regenerację przyzębia. Jednak trudno jest porównać wszystkie opublikowane wyniki, ponieważ odnoszą się one do różnych komercyjnych płynów do płukania jamy ustnej zawierających CHX, z których każdy zawiera różne stężenia tego aktywnego środka chemicznego [10].

W stomatologii zachowawczej znalazła zastosowanie przede wszystkim w leczeniu endodontycznym — jako środek do leczenia kanałów. Udowodniono korzystny wpływ na eliminowanie konkretnych patogenów jak, np. *E. faecalis* i *C. albicans*. Antibakteryjne działanie w stosunku do *E. faecalis* cechuje zarówno 0,2%, 1%, jak i 2% roztwór i żel CHX. Kolejnym zastosowaniem chlorheksydyny

ny jest dezynfekcja materiałów, takich jak gutaperka czy resilon przed wypełnieniem kanałów [11].

W chirurgii stomatologicznej udowodniono, że zastosowanie żelu 0,2% oraz 1% w zębodole po ekstarkcji trzeciego zęba trzonowego zuchwy zmniejszyło częstość występowania zapalenia suchego zębodołu [12].

Na podstawie przeglądu pełnowartościowych artykułów (dziewięćdziesiąt) wydanych w roku 2018 od stycznia do kwietnia i opublikowanych w pubmed.pl dotyczących chlorheksydyny w stomatologii obserwujemy jej nowe właściwości i zastosowania. Spośród wszystkich przeczytanych artykułów, wybrano kilka, sugerując się innowacyjnością oraz informacjami, o których mówi się bardzo rzadko, a mogą w łatwy sposób zostać zastosowane w gabinecie stomatologicznym.

W leczeniu ortodontycznym na zastosowanych zamkach często osadzają się bakterie z grupy *S.mutans*, które sprzyjają tworzeniu się próchnicy. Wokół zamków tworzą się obszary biofilmu, gdzie znacznie trudniej możemy doczyścić zęby. CHX (w postaci płynów do płukania jamy ustnej) wykazuje działanie hamujące na biofilmy *S. mutans* w zamkach, dzięki temu służy jako adiuwant do kontroli biofilmu u pacjentów poddanych leczeniu ortodontycznemu. Pomimo zaleceń literaturowych, które wskazują na ciągłe stosowanie CHX jako płynu do płukania jamy ustnej do standardowej kontroli chemicznej, warto zauważyć, że długotrwałe stosowanie płami zęby i język, oprócz wpływu na odczuwanie smaku [13].

W przeprowadzonych badaniach *in vitro* wykazano bardzo wysoką skuteczność eliminacji *C. albicans* z kanałów korzeniowych roztworu 2% CHX, co potwierdza wcześniejsze doniesienia. Ponadto, niższe stężenie CHX przy długiej ekspozycji (1,2% przez 60 minut) jest wystarczające do wyeliminowania *C. albicans* z powierzchni zębiny [14].

Płukanie jamy ustnej przed ekstrakcją zębów, roztworem 0,2% CHX (10 ml) przez 1 minutę zmniejsza ryzyko wystąpienia bakteriemii o ok. 12% [15].

Trwałość mikroorganizmów w kanalikach zębinowych po przygotowaniu chemomechanicznym kanału korzeniowego została dobrze udokumentowana. Złożona anatomia kanału korzeniowego i zdolność buforowania zębiny utrudniają dostarczanie środków przeciwdrobnoustrojowych. Nowatorski trójfazowy nanocząsteczkowy (TNP) systemu dostarczania leków, który obejmuje diglukonian chlorheksydyny, ma na celu poprawę dezynfekcji systemu kanałów korzeniowych. Diglukonian chlorheksydyny został zamknięty we-

wnątrz polimerycznych samoorganizujących się TNP. Były one samoorganizowane poprzez emulsję typu woda-w-oleju z poli(glikolu etylenowego)-b-poli (kwasu mlekowego) (PEG-b-PLA), kopolimeru di-blokowego, z jednym segmentem hydrofilowym i innym hydrofobowym. TNP zapewnią przedłużone uwalnianie leku do 21 dni, polepszając przeciwdrobnoustrojowy wpływ wewnątrzkanalowych bakteriobójców [16].

Glukonian chlorheksydyny (CHG) jest skuteczny w zapobieganiu i kontrolowaniu powstawania biofilmu. CHG może promować wchłanianie minerałów (jonów wapniowych i fosforanowych) do biofilmu wkrótce po jego użyciu. Konieczne jest przerwanie biofilmu przed rozpoczęciem płukania jamy ustnej CHG w celu zmniejszenia skutków ubocznych związanych z tą procedurą. Ważne jest również zarządzanie pacjentami [17].

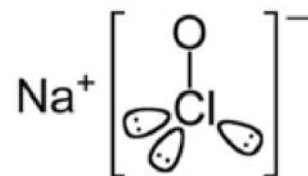
Płukanka zawierająca chlorheksydynę oraz tymol stosowana dwa razy dziennie, rano i wieczorem po umyciu zębów, może być stosowana u pacjentów z zapaleniem dziąseł wywołanym płytkami nazębnymi. Mieszanina ta jest bardziej skuteczna w zwalczaniu płytki nazębnej i zapalenia dziąseł [18].

Chlorheksydyna podobnie jak świeżo przygotowana woda ozonowana działa przeciwbakteryjnie na *Streptococcus Mutans*, które jest przyczyną powstania próchnicy zębów. Stosując płukanki zmniejszamy ryzyko powstania próchnicy [19].

Stosowanie chlorheksydyny podczas płukania kanałów korzeniowych zaburza adhezję *Staphylococcus epidermidis* najskuteczniej z wybranych w badaniu środków płuczających, tj. podchloryn sodu oraz EDTA. Zaburzając adhezję hamujemy powstanie biofilmu bakterii, które mogą powodować zakażenie kanału korzeniowego [20].

Podchloryn sodu

Jest to płyn o jasnożółtym zabarwieniu, charakterystycznym zapachu, pH pomiędzy 10,7 a 12,2, wykazujący silne działanie bakteriobójcze i przeciwwirusowe. Działa wybielająco, odwadniająco i korodująco. Spektrum działania jest bardzo szerokie, obejmuje bakterie Gram-dodatnie, Gram-



Rycina 2. Wzór strukturalny podchlorynu sodu
Figure 2. Structural formula of sodium hypochlorite

-ujemne, grzyby i zarodniki. Substancją czynną jest wolny chlor, który poprzez zdolność łączenia się z grupami aminowymi białek błony komórkowej bakterii w grupy chlorowcowo-aminowe rozpuszcza je, co prowadzi do lizy i niszczenia drobnoustrojów. Dodatkowo powstające chloraminy mają działanie bakteriobójcze. Podchloryn sodu ma również zdolność do inaktywowania toksyn bakteryjnych obecnych w kanale zęba [21].

Dzięki tej właściwości jest popularnym środkiem w endodoncji. Jego skuteczność zależy od stężenia, stopnia poszerzenia kanału, czasu płukania, temperatury, stosowania ultradźwięków. Temperatura w zakresie 21–60 °C zwiększa właściwości proteolizacyjne podchlorynu [22]. Optymalne stężenie stosowanego NaOCl w dalszym ciągu stanowi przedmiot wielu dyskusji; zalecane stężenia wynoszą od 0,5% do 5,25%. Roztwór 0,5% nie wykazuje właściwości rozpuszczających tkanki. 2,5% roztwór używany jest jako optymalny do rozpuszczania tkanki martwiczej w kanale korzeniowym. Należy jednak pamiętać, że NaOCl rozpuszcza nie tylko tkankę martwą, ale także żywą, jest doskonałym środkiem działającym deepitelializująco. Usuwa także warstwę mazistą w kanale korzeniowym. Usunięcie płynu powinno być podstawowym wa-



Rycina 3. Podchloryn sodu + chlorheksydyna
Figure 3. Sodium hypochlorite + chlorhexidine

runkiem przed szczelnym dla bakterii zamknięciem kanałów korzeniowych. Obecność podchlorynu zaburza także prawidłowy elektroniczny pomiar długości kanału [23]. Podchloryn sodu powinien być przechowywany w szczelnych, nieprzezroczystych butelkach w temperaturze pokojowej. Nie należy go zamiennie stosować z chlorheksydyną, ponieważ to doprowadza do stracenia się brunatnego osadu, który może przebarwić tkanki zęba (**Rycina 3**) [24].

Jedną z wad środków dezynfekujących z NaOCl jest ich wrażliwość na białka i inne materiały organiczne. HOCl i OCl⁻ chlorują nie tylko docelowo komórki niepożądanych zarazków, lecz jak wspomniano wcześniej, tkanki zdrowe, w tym składniki krwi i plazmy. Podobnie działa na tkanki przylegające do powierzchni lub narzędzi. Podchloryn sodu działa korodująco na metale i wybielająco na materiały kolorowe. Trzeba brać pod uwagę, że NaOCl może wywoływać korozję na narzędziach endodontycznych zawierających stal karbonową. Nie można stwierdzić tego w takich samych warunkowaniach badawczych na używanych obecnie standardowo narzędziach ze stali szlachetnej w symulowanych warunkach klinicznych (dodatek kolagenu, próby obciążenia, sterylizacja). Doszło do rozpuszczenia pilników niklowo-tytanowych, przypuszczalnie z powodu niejednorodności powierzchni [25].

Chlorek sodu

Popularny związek chloru o budowie jonowej. Jego wzór sumaryczny wygląda następująco: Na⁺Cl⁻. Fizjologiczny roztwór NaCl zawierający jony sodowe i chlorkowe odgrywa podstawową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. Sód jest najważniejszym elektrolitem płynu pozakomórkowego. W przypadku prawidłowej glikemii i sprawnej czynności wydalniczej nerek jony sodowe wraz z jonami chlorkowymi determinują efektywną molalność osocza. Zmiany stężenia jonów sodu pociągają za sobą ruch wody pomiędzy przestrzenią śródkomórkową a pozakomórkową: w hiponatremii woda przemieszcza się w kierunku przestrzeni śródkomórkowej, natomiast w hipernatremii odbywa się ruch w przeciwnym kierunku, tzn. do przestrzeni pozakomórkowej. Chlor jest najważniejszym anionem płynu pozakomórkowego, ok. 87,6% chloru ustrojowego mieści się w przestrzeni pozakomórkowej, a jedynie 12,4% znajduje się w przestrzeni śródkomórkowej. Prawidłowe stężenie sodu w surowicy krwi wynosi 135–145 mmol/l, a stężenie chloru — 95–105 mmol/l. Różnica stężenia jonów jest obecnie kryterium diagnostycz-

nym w schorzeniach ślinianek [26]. W stomatologii znalazł zastosowanie jako ostatni środek płuczący w leczeniu kanałowym z uwagi na biogodność z tkankami, ale także jako samodzielny środek płuczający bądź w powiązaniu z ozonoterapią [27]. Zwykle dostępny w stężeniu 0,9% [7].

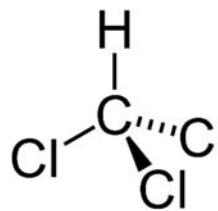
Chlorowodorek artykainy

Znieczulenie miejscowe jest jednym z podstawowych i najczęstszych elementów nowoczesnego i prawidłowego leczenia stomatologicznego. Chlorowodorek artykainy należy do najpopularniejszych środków znieczulających miejscowo na świecie. W odróżnieniu od innych środków znieczulających zawiera w swojej budowie pierścień tiofenowy. Właśnie jego obecność warunkuje metabolizm artykainy w osoczu krwi, a nie w wątrobie, jak w przypadku innych anestetyków amidowych. Artykaina jest rozkładana pod wpływem esterazy osoczowej, podobnie jak anestetyki o budowie estrowej (jej nieaktywnym metabolitem jest kwas artykainowy). Niewielka toksyczność umożliwia stosowanie artykainy aż w 4% stężeniu. Stwierdzono, że artykaina w 4% stężeniu ma właściwości, które pozwalają w krótkim czasie uzyskać efekt znieczulający, a także dużą przenikalność w głąb tkanki kostnej. Innym czynnikiem, który wpływa na stopień dyfuzji i na skuteczność działania anestetyku miejscowego, jest pKa, czyli współczynnik dysocjacji. Im bardziej wartość pKa anestetyku zbliża się do pH środowiska tkankowego (7,35), tym większy efekt znieczulenia. Artykaina ma pKa 7,8, podczas gdy dla innych powszechnie stosowanych anestetyków miejscowych współczynnik ten wynosi 8,0–9,0. Mały współczynnik repartycji i duża zdolność do wiązania się z białkami osocza zapewniają w przypadku artykainy wysokie powinowactwo do białek błony neuronu oraz jednocześnie małe stężenie niezwiązanej frakcji leku w osoczu krwi. W praktyce przekłada się to na silne i długotrwałe działanie znieczulające, któremu towarzyszy bardzo niska toksyczność ogólna. Dodatkowo współczynnik repartycji i duży stopień wiązania się z białkami osocza powodują, iż artykaina stosunkowo słabo przenika przez łożysko [28–32].

Wśród środków znieczulających zawierających chlor w stomatologii ważną rolę odegrał chloroform.

Chloroform

Jest organicznym związkiem chemicznym z grupy halogenoalkanów (**Rycina 4**), o którym z powodzeniem możemy mówić, że od stuleci jest autorem niemałego zamieszania. To bezbarwna ciecz, którą można rozpoznać przede wszystkim po cha-



Rycina 4. Wzór strukturalny chloroformu

Figure 4. Chloroform structural formula

rakterystycznym, słodkawym zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie, ale posiada wysoką rozpuszczalność w alkoholu. Chloroform silnie oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy, potwierdzono przy tym zarówno jego właściwości narkotyczne, jak i rakotwórcze [33].

Chloroform został zsyntetyzowany niezależnie przez Guthriego z USA, Soubeirana z Francji i von Liebiga z Niemiec w 1831 r., jednak Snowowi zawdzięcza anestezjologia, wtedy rodząca się nauka, określenie procentowe chloroformu w składzie mieszanki do wdychania tak, aby była ona bezpieczna dla pacjenta. Co prawda właściwości anestetyczne chloroformu określiła wcześniej, bo w 1847 r. Marie Flourens, jednak Snow był pierwszym jego badaczem. John Snow przeszedł do historii również dzięki podaniu narkozy chloroformowej królowej Wiktorii podczas ciężkiego porodu jej ósmego potomka — księcia Leopolda. Yong Simpson — przeszedł z kolei do historii jako pierwszy, który na stałe wprowadził w 1847 r. chloroform do anestezjologii klinicznej [34]. Kolejnym etapem w rozwoju znieczulenia było wprowadzenie przez Thomasa Skinnera maseczki na twarz, którą skraplało się chloroformem (rozpowszechniona w Niemczech przez Johanna Friedricha Augusta von Esmercha) [35]. Nowy środek (odkryty w 1831 r.) działał wprawdzie szybko i przyjemnie, ale dawał przypadki zgonów nawet wśród pacjentów w młodym wieku. Został wyparty przez nowo pojawiające się środki do znieczulenia, które były mniej toksyczne i bardziej bezpieczne dla organizmu [36]. Obecnie chloroform jest używany w stomatologii jako jeden z bardziej skutecznych środków rozpuszczających gutaperkę w czasie ponownego leczenia endodontycznego [37]. Niestety, ogranicza on wiązanie systemów wiążących z zębina korzeniową. Stosowany w połączeniu z *Drynaria fortunei* (rośliny z rodziny paprotnych) wykazuje aktywność w stosunku do podstawowych periopatogenów *P. intermedia* i *P. gingivalis* [38]. Chloroform wykorzystywany jest także w badaniach nad żywnością funkcjonalną przeznaczoną do terapii jamy ustnej [39] oraz rusztowaniem w regeneracji tkanek [40].

Podsumowanie

Wybrane związki chloru odgrywają istotną rolę w leczeniu stomatologicznym. Chlorheksydyna, ze względu na szerokie spektrum działania, brak toksycznych skutków na organizm ludzki oraz wysoką skuteczność, jest produktem, który musi się znaleźć w każdym gabinecie stomatologicznym. Podobnie podchloryn sodu, który jest niezbędny w leczeniu kanałowym, jaki i chlorek sodu. Coraz częściej pacjenci przed przystąpieniem do leczenia proszą o znieczulenie, aby uniknąć bólu. Historia pokazuje, że już w roku 1831 znane były substancje znieczulające, m.in. chloroform, który ze względu na swoje właściwości toksyczne został wyparty przez nowsze i bezpieczniejsze dla zdrowia środki znieczulające. Nie może zatem zabraknąć nam jednego z najskuteczniejszych środków znieczulających jakim jest chlorowodorek artykainy.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Litwin M, Styka-Wlazło S, Szymońska J. Chemia ogólna i nieorganiczna. Kształcenie w zakresie ogólnym i rozszerzonym. Charakterystyka pierwiastków układu okresowego i ich związków. Nowa Era. Warszawa 2004, 232–329.
- [2] Bielański A. Podstawy chemii nieorganicznej część 2. Fluorowce. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1994, 562–586.
- [3] Górska R, Ganowicz E. Leczenie niechirurgiczne zapalenia przyzębia-współczesne metody kontroli płytki bakteryjnej. *Stom Współczesna*. 2013;20(2):52–7.
- [4] Wolf-Smetentek A. CHLOSITE — system powolnego uwalniania chlorheksydyny w leczeniu chorób przyzębia i periimplantitis. *Stom Współczesna*. 2006;13,4:62–5.
- [5] Konopka T, Ziętek M. Błędy w kompleksowym zapaleniu przyzębia. *Czasopismo stomatologiczne*. 2005;58,11:786–97.
- [6] Malicka B, Ziętek M, Grzebieluch W. Zastosowanie chlorheksydyny w stomatologii. *Dent Med Probl*. 2005;42,3:497–505.
- [7] Arabska-Przedpeńska B, Pawlicka H. Współczesna endodoncja w praktyce. Opracowanie kanałów korzeniowych. Bestom, Łódź 2011, wyd. 1, 213–264.
- [8] Wójtowicz A, Malm A. Wpływ chlorheksydyny in vitro na tworzenie biofilmu przez drożdżaki *Candida albicans* kolonizujące ontocenozę jamy ustnej. *Dent Med Probl*. 2010;7,2:177–181.
- [9] Stefanik N, Wiench R, Kaszuba N. Chlorheksydyna – must have periodontologii. *Medical Tribune. Stomatologia*. 2017;12:8–10.

- [10] Wyganowska-Świątkowska M, Kotwicka M, Urbaniak P, Nowak A, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Clinical implications of the growth-suppressive effects of chlorhexidine at low and high concentrations on human gingival fibroblasts and changes in morphology. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;4:1–7.
- [11] Urbańczyk-Elźbieciak M. Zastosowanie chlorheksydyny w leczeniu endodontycznym. *Magazyn Stomatologiczny*. 2008;6:53–55.
- [12] Dobson M, Pillon L, Kwon O, Innes N. Chlorhexidine gel to prevent alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. *Evid Based Dent*. 2018 Mar 23;19(1):16–17.
- [13] Dias AP, Paschoal MAB, Diniz RS, Lage LM, Gonçalves LM. Antimicrobial action of chlorhexidine digluconate in self-ligating and conventional metal brackets infected with *Streptococcus mutans* biofilm. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2018 Apr 19;10:69–74.
- [14] Awawdeh L, Jamleh A, Al Beitawia M. The Antifungal Effect of Propolis Endodontic Irrigant with Three Other Irrigation Solutions in Presence and Absence of Smear Layer: An In Vitro Study. *Iran Endod J*. 2018 Spring;13(2):234–239.
- [15] Arteagoitia I, Rodriguez Andrés C, Ramos E. Does chlorhexidine reduce bacteremia following tooth extraction? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 April 23;13(4).
- [16] Quiram G, Montagner F, Palmer KL, Stefan MC, Washington KE, Rodrigues DC. Novel Chlorhexidine-Loaded Polymeric Nanoparticles for Root Canal Treatment. *J Funct Biomater*. 2018;17;9(2).
- [17] Sakaue Y, Takenaka S, Ohsumi T, Domon H, Terao Y, Noiri Y. The effect of chlorhexidine on dental calculus formation: an in vitro study. *BMC Oral Health*. 2018;18:52.
- [18] Amoian B, Omidbakhsh M, Khafri S. The clinical evaluation of Vi-one chlorhexidine mouthwash on plaque-induced gingivitis: A double-blind randomized clinical trial. *Electron Physician*. 2017 Sep 25;9(9):5223–5228.
- [19] Anumula L, Kumar KS, Krishna CM, Lakshmi KS. Antibacterial Activity of Freshly Prepared Ozonated Water and Chlorhexidine on Mutans *Streptococcus* When Used as an Oral Rinse — A Randomised Clinical Study. *J Clin Diagn Res*. 2017 Jul;11(7).
- [20] Nagendrababu V, Sheriff Sultan O, Kannathasan S, Patel AS, Chitra E, Neelakantan P, Davamani F. Root canal irrigants influence the hydrophobicity and adherence of *Staphylococcus epidermidis* to root canal dentin: an in vitro study. *Restor Dent Endod*. 2018 Feb;43(1):e1.
- [21] Katarzyńska-Konwa M, Obersztyn I. Podchloryn sodu — w poszukiwaniu idealnego antyseptyku. *Medical Tribune. Stomatologia*. 15, 2–4.
- [22] Giardino L, Mohammadi Z, Beltrami R, Poggio C, Estrela C, Generali L. Influence of Temperature on the Antibacterial Activity of Sodium Hypochlorite. *Braz Dent J*. 2016 Jan-Feb;27(1):32–6.
- [23] Altunbaş D, Kuştarıcı A, Toyoğlu M. The Influence of Various Irrigants on the Accuracy of 2 Electronic

- Apex Locators in Locating Simulated Root Perforations. *J Endod.* 2017 Mar;43(3):439–442.
- [24] Jańczuk Z, Kaczmarek U, Lipski M. Stomatologia zachowawcza z endodoncją. Zarys kliniczny. Leczenie endodontyczne. PZWL, Warszawa 2014, 397–447.
- [25] Sennchenn-Kirchner S, Hulsmann M. Problemy diagnostyczne związane z powikłaniem podczas płukania kanałów korzeniowych. *endodoncja.pl.* 2008;4:204–210.
- [26] Roder P, Hille C. ANG-2 for quantitative Na(+) determination in living cells by time-resolved fluorescence microscopy. *Photochem Photobiol Sci.* 2014 Dec;13(12):1699–710
- [27] Ajeti N, Pustina-Krasniqi T, Apostolska S, Xhajanka E. The Effect of Gaseous Ozone in Infected Root Canal. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Feb 15;6(2):389–396.
- [28] Wiench R, Kalamarz I, Kędzia A, Gilowski Ł, Płocica I, Krzemiński T. Chlorowoderek artykainy — aktualny stan wiedzy. *Dent Med Probl.* 2004;41(1):99–106.
- [29] Malamed SF. Środki znieczulenia miejscowego. Najważniejsze leki w stomatologii. *Magazyn Stomatologiczny.* 2017;9:30–35.
- [30] Staroń-Irla K, Krupiński J. Znieczulenie miejscowe w stomatologii. *Twój Przegląd Stomatologiczny.* 2009;3:30–35.
- [31] Kryst L. Chirurgia szczękowo-twarzowa. Postępowanie okołoperacyjne i w niektórych stanach nagłych. PZWL, Warszawa 2014, 17–88.
- [32] Zajac M, Pawełczyk E. Chemia leków dla studentów farmacji i farmaceutów. Leki działające na układ nerwowy. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego. Poznań, 154–286.
- [33] http://static.scholaris.pl/main-file/941/chloroform-karta-charakterystyki_58478.pdf.
- [34] Bładowski M. Stomatologia zachowawcza w znieczuleniu ogólnym. Tryb ambulatoryjny. *Historia i odkrycie.* *Borgis-Nowa Stomatologia.* 2001;1:31–33.
- [35] Kluzik A. Poczucie czasu a znieczulenie ogólne — rys historyczny. *Anestezjologia i Ratownictwo.* 2010;4:14–20.
- [36] Supady JJ. Początki anestezji w dentystyce. *Studia medyczne.* 2010;18:75–79.
- [37] Demirbuga S, Pala K, Topçuoğlu HS, Çayabatmaz M, Topçuoğlu G, Uçar EN. Effect of different gutta-percha solvents on the microtensile bond strength of various adhesive systems to pulp chamber dentin. *Clin Oral Investig.* 2017 Mar;21(2):627–633.
- [38] Cha JD, Jung EK, Choi SM, Lee KY, Kang SW. Antimicrobial activity of the chloroform fraction of *Drynaria fortunei* against oral pathogens. *J Oral Sci.* 2017;59(1):31–38.
- [39] Ben Taheur F, Kouidhi B, Fdhila K, Elabed H, Ben Slama R, Mahdouani K, Bakhrouf A, Chaieb K. Anti-bacterial and anti-biofilm activity of probiotic bacteria against oral pathogens. *Microb Pathog.* 2016 Aug;97:213–220.
- [40] Paim A, Braghirolli DI, Cardozo NSM, Pranke P, Tessaro IC. Human dental pulp stem cell adhesion and detachment in polycaprolactone electrospun scaffolds under direct perfusion. *Braz J Med Biol Res.* 2018 Mar 26;51(5).

Zaakceptowano do edycji: 2019-05-12
Zaakceptowano do publikacji: 2019-06-30

Adres do korespondencji:

Beata Kurczoba
Niestacjonarne Studia Podyplomowe Metodologii
Badań Naukowych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
tel: +48781108924
e-mail: genezis16@wp.pl