



# New trends in endodontics therapy: Regenerative Endodontics

**Titalee Jirathanyanatt**

Department of Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dentistry, Mahidol University, Thailand.

## Abstract

The treatment of immature permanent tooth is complicated due to open apex, short root and thin dentinal walls. These teeth may be susceptible to fracture during or after treatment. Traditionally, apexification procedure has been advocated for treating an immature permanent tooth with an open apex. This apexification procedure create an apical barrier to prevent extrusion of obturation materials but does not promote continued development. Thus, the roots remain thin and fragile. An recently proposed alternative treatment is to promote continued dentin formation and root growth. Regenerative endodontics is biologically based designed to allow continuation of root development and strengthening the root structure. Several case reports and case series have demonstrated that this treatment has the potential to promote continued development of both the root width and overall root length.

**Key word:** regenerative endodontics, revascularization, Immature teeth, open apex, apexification, tissue engineering

**How to cite:** Jirathanyanatt T. New trends in endodontics therapy: Regenerative endodontics. M Dent J 2016; 36: 403-413.

## Correspondence author:

Titalee Jirathanyanatt  
Department of Operative Dentistry  
and Endodontics, Faculty of Dentistry,  
Mahidol University,  
6th Yothi St., Rajthevi, Phayathai,  
Bangkok 10400. Thailand  
Email: thandent@gmail.com  
titalee.jir@mahidol.ac.th

Tel. +6622007825 Ext. 20

**Received:** 22 June 2016

**Accepted:** 4 October 2016



# การรักษาคลองรากฟันแนวใหม่ด้วยวิธีรีजेเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์

ฐิตารีย์ จิรธัญญาณัญญ์

ภาควิชาทันตกรรมหัตถการและวิทยาเอ็นโดดอนต์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ประเทศไทย

## บทคัดย่อ

การรักษาคลองรากฟันแท้ที่ยังมีการสร้างรากฟันไม่สมบูรณ์ (immature permanent tooth) มีความซับซ้อนในการรักษา เนื่องจากปลายรากฟันที่เปิดกว้าง รากฟันสั้น ผนังรากฟันยังไม่มีการสะสมของเนื้อฟันมากเพียงพอทำให้รากฟันบาง เสี่ยงต่อการแตกหักของรากฟันเมื่อได้รับแรงบดเคี้ยว เดิมการรักษาคลองรากฟันที่มีปลายรากเปิดจะใช้การรักษาด้วยวิธีเอเพคซิฟิเคชัน (apexification) ซึ่งเป็นการสร้างจุดหยุดที่ปลายรากฟันเพื่อให้สามารถทำการอุดคลองรากฟันได้เท่านั้น ไม่ได้ทำให้เกิดการพัฒนาของรากฟันให้ยาวขึ้น ผนังคลองรากฟันบริเวณปลายรากยังคงบางและเสี่ยงต่อการเกิดรากฟันแตกได้ เมื่อไม่นานมานี้ได้มีการนำเสนอทางเลือกของการรักษาเพื่อให้เกิดการเจริญของรากฟัน รีजेเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ (Regenerative endodontics) คือ ขบวนการชีวภาพเพื่อให้เกิดการสร้างรากและเพิ่มความแข็งแรงของรากฟัน มีหลายรายงานผู้ป่วยที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยวิธีนี้ทำให้ความยาวของรากฟันและความหนาของเนื้อฟันส่วนรากเพิ่มขึ้น

**รหัสคำ:** รีजेเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์, ริวาสคูลาไรเซชัน, ฟันที่ยังเจริญไม่สมบูรณ์, ฟันปลายรากเปิด, เอเพคซิฟิเคชัน, วิสวกรรมเนื้อเยื่อ

**วิธีอ้างอิงบทความนี้:** ฐิตารีย์ จิรธัญญาณัญญ์. การรักษาคลองรากฟันแนวใหม่ด้วยวิธี รีजेเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์. ว.ทันต.มหิดล 2559; 36: 403-413.

### ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:

ฐิตารีย์ จิรธัญญาณัญญ์  
ภาควิชาทันตกรรมหัตถการและวิทยาเอ็นโดดอนต์  
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
6 ถนนโยธี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400  
อีเมล: thadent@gmail.com  
titalee.jir@mahidol.ac.th  
โทรศัพท์ +6622007825 Ext. 20  
วันรับเรื่อง: 22 มิถุนายน 2559  
วันยอมรับการตีพิมพ์: 4 ตุลาคม 2559

## บทนำ

การรักษาคลองรากฟันแท้ที่ยังมีการสร้างรากฟันไม่สมบูรณ์ (immature permanent tooth) มีความซับซ้อนในการรักษามากกว่าการรักษาคลองรากฟันแท้ที่มีการสร้างรากฟันสมบูรณ์ (mature permanent tooth)<sup>1</sup> เนื่องจากปลายรากฟันที่เปิดกว้าง รากฟันสั้น ผนังรากฟันยังไม่มีการสะสมของเนื้อฟันมากเพียงพอทำให้รากฟันบาง เสี่ยงต่อการแตกหักของรากฟันเมื่อได้รับแรงบดเคี้ยว เดิมการรักษาคลองรากฟันที่มีปลายรากเปิดจะใช้การรักษาด้วยวิธีเอเพคซิฟิเคชัน (apexification) ซึ่งเป็นการสร้างจุดหยุดที่ปลายรากฟันเพื่อให้สามารถทำการอุดคลองรากฟันได้เท่านั้น ไม่ได้ทำให้เกิดการพัฒนาของรากฟันให้ยาวขึ้น ผนังคลองรากฟันบริเวณปลายรากยังคงบางและเสี่ยงต่อการเกิดรากฟันแตกได้ ในปี ค.ศ. 2001 Iwaya<sup>2</sup> ได้เสนอรายงานผู้ป่วยซึ่งเป็นฟันกรามน้อยปลายรากเปิด ที่ตายจากการมีเดนส์ อีวาจินาตัส (Dens evaginatus) และปุ่มนูนหักทะลุโพรงประสาทฟัน มีทางเปิดของหนองที่เหงือกด้านแก้ม ฟันซี่นี้ได้รับการรักษาโดยการใส่ยาปฏิชีวนะในคลองรากฟันจนทางเปิดของหนองปิดและทำการบูรณะฟันด้วยกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ (glass ionomer cement) และอุดฟันด้วยเรซินคอมโพสิต (resin composite) จากการติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 30 เดือน พบว่าฟันมีรากฟันที่ยาวขึ้น มีการปิดของปลายรากและมีการหนาตัวของเนื้อฟันที่ผนังคลองรากฟัน นอกจากนี้ฟันซี่นี้ยังให้ผลตอบสนองเมื่อทดสอบด้วยเครื่องทดสอบความมีชีวิต (electric pulp test) จากการรายงานนี้ทำให้ Banchs and Trope<sup>3</sup> เสนอทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาคลองรากฟันตายปลายรากเปิด ด้วยวิธีการที่เรียกว่า รีแอสคูลาไรเซชัน (revascularization) โดยนำเสนอรายงานผู้ป่วยที่มีฟันแท้ตายปลายรากเปิด โดยใช้ยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ (three mixed antibiotic:3-Mix) คือ เมโทนิดาโซล (metronidazole) ซิโพลฟอสซาซิน (ciprofloxacin) และมีโนไซคลิน

(minocycline) เพื่อฆ่าเชื้อในคลองรากฟัน เมื่อฟันไม่มีอาการและอาการแสดง จึงกระตุ้นลิ่มเลือด (blood clot) จากนั้นปิดด้วยเอ็มทีเอ และทำการบูรณะฟันด้วยกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ และอุดฟันด้วยเรซินคอมโพสิต จากการติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 24 เดือน พบว่ารอยโรคปลายรากฟันหายเป็นปกติ มีการปิดของปลายรากและมีการหนาตัวของเนื้อฟันที่ผนังคลองรากฟัน รากฟันมีความยาวเพิ่มขึ้น ต่อมา Hargreaves และคณะ<sup>4</sup> แนะนำให้ใช้คำว่า “regenerative endodontics” แทนคำว่า “revascularization” เพื่ออธิบายผลของการเจริญทดแทนในส่วนของเนื้อฟันรากฟันและเซลล์ของ pulp-dentin complex” ปัจจุบันจึงได้เรียกวิธีการรักษาแบบนี้ว่า “รีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ (regenerative endodontics)”

## รีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์

รีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ คือ ขบวนการทางชีวภาพเพื่อให้เกิดการซ่อมแซมด้วยกลไกตามธรรมชาติ (physiologic) เพื่อทดแทนในส่วนของเนื้อฟัน รากฟัน รวมทั้งเซลล์ของ pulp-dentin complex<sup>5</sup> การทำรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ จะอาศัยการฆ่าเชื้อในคลองรากฟันอย่างมีประสิทธิภาพของแคลเซียมไฮดรอกไซด์หรือยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ จากนั้นจึงทำการกระตุ้นลิ่มเลือด ซึ่งทำหน้าที่เป็นโครงข่าย (scaffold) เข้ามาในโพรงประสาทฟัน เกิดการกระตุ้นเซลล์สร้างเคลือบรากฟัน (cementoblast) หรือเซลล์ต้นกำเนิด (undifferentiated mechenchymal cell) ที่บริเวณปลายรากให้มีการพัฒนาสร้างรากฟันต่อไป จะเห็นได้ว่ารีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ อาศัยหลักการทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue engineering) เพื่อใช้ในการสร้างทดแทนอวัยวะ เนื้อเยื่อที่เป็นโรค ซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วน คือ เซลล์ต้นกำเนิด (Stem/Progenitor cells) โครงข่าย(Scaffold) และ โมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณการทำงานภายในเซลล์ (Growth factor or Signaling molecules) ดังรูปที่ 1

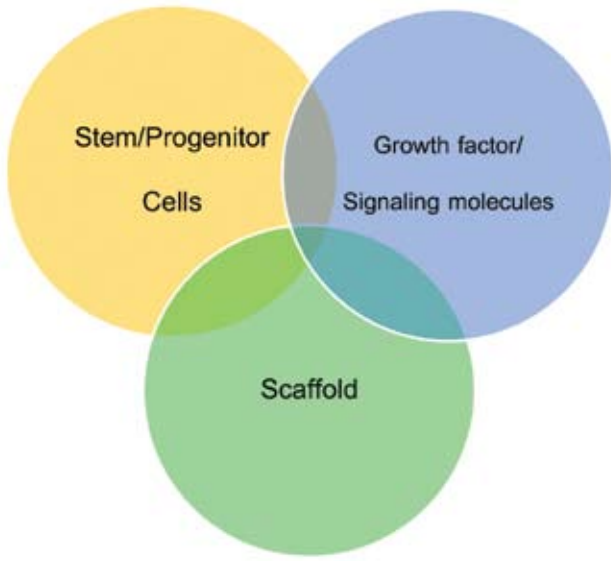


Figure 1 Three main components of tissue engineering

1. เซลล์ต้นกำเนิด (Stem/Progenitor cells)

คือ เซลล์ที่สามารถเพิ่มจำนวนโดยคงสภาพเดิม (self-renewal capability) และมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์อื่นได้หลายชนิด ซึ่งเซลล์ต้นกำเนิดทางทันตกรรมมีหลายชนิด<sup>๕</sup> เช่น เซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน (SCAP: Stem cell of the apical papilla) เซลล์ต้นกำเนิดในโพรงประสาทฟัน (DPSCs: Dental pulp stem cell) เซลล์ต้นกำเนิดบริเวณเอ็นยึดปริทันต์ (PDLSCS: periodontal ligament stem cells) เป็นต้น

2. โครงข่าย (Scaffold) มีหน้าที่ให้เซลล์ที่

สนใจยึดเกาะ ป้องกันอันตรายต่างๆ ที่อาจมีต่อเซลล์รวมไปถึงเอื้อให้เซลล์และเนื้อเยื่อใหม่เจริญเติบโตได้ดีในบริเวณที่ต้องการ โดยโครงข่ายมีทั้งตามธรรมชาติและที่สังเคราะห์ขึ้นมา โดยโครงข่ายตามธรรมชาติที่นิยมใช้ เช่น คอลลาเจน (collagen)<sup>7,8</sup>, glycosaminoglycans, hyaluronic acid (HA), เนื้อฟัน (dentin)<sup>9,10</sup>, ลิ่มเลือด (blood clot)<sup>11</sup> และโครงข่ายแบบสังเคราะห์ขึ้น เช่น poly-L-lactic acid (PLLA)<sup>12</sup>, polyglycolic acid (PGA), polylactic-coglycolic acid (PLGA)<sup>13</sup>

3. โมเลกุลที่เกี่ยวกับการส่งสัญญาณการ

ทำงานภายในเซลล์ (Growth factor or Signaling molecules) จะทำหน้าที่เป็นตัวแนะทางเซลล์ให้เจริญเติบโตและเปลี่ยนไปเป็นเซลล์ที่ต้องการได้ มีหลายการศึกษาที่พบว่าในเนื้อฟันมีโมเลกุลที่เกี่ยวกับการส่งสัญญาณการทำงานภายในเซลล์ ซึ่งโมเลกุลเหล่านี้ผลิตมาจากเซลล์สร้างเนื้อฟัน (odontoblast) ในระหว่างการสร้างเนื้อฟัน โดยโมเลกุลเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดให้มีการเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่คล้ายกับเซลล์สร้างเนื้อฟัน (odontoblast-like cells)<sup>14,15</sup> เช่น Transforming growth factor beta (TGF-β)<sup>16</sup>, Bone morphogenic protein (BMP-7)<sup>17</sup>, Vascular endothelial growth factor (VEGF)<sup>18</sup>

ขั้นตอนการรักษาด้วยวิธีรีเจนเนอเรทีฟ เอ็น-

โดดอนติกส์

ข้อบ่งชี้ในการเลือกรักษาด้วยวิธีนี้ คือ ฟันที่สามารถรักษาด้วยวิธีนี้ควรเป็นฟันตายปลายรากเปิดและฟันซี่นั้นไม่จำเป็นต้องบูรณะฟันด้วยเดือยฟัน ผู้ป่วยและผู้ปกครองต้องให้ความร่วมมือ และผู้ป่วยไม่แพ้ยาที่ใส่ในคลองรากฟันและในกรณีที่ใช้ยาปฏิชีวนะผู้ป่วยต้องไม่แพ้ยา (ASA 1 or 2)

โดยในวันที่ ๘ มิถุนายน ๒๕๕๗ American Association of Endodontists (AAE) <sup>19</sup>ได้แนะนำขั้นตอนการทำรีเจนเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ ดังรูปภาพที่ 2 ไว้ดังนี้

การนัดครั้งแรก

1. หลังจากใส่แผ่นยางกั้นน้ำลาย และเปิดทางเข้าสู่คลองรากฟัน ล้างคลองรากฟันด้วย 1.5 % โซเดียมไฮโปคลอไรด์ (20 มิลลิลิตร/คลองราก/ 5 นาที) โดยต้องระวังไม่ให้เกิดการดันน้ำยาล้างคลองรากฟันออกไปนอกปลายราก จากนั้นตามด้วยน้ำเกลือหรือ 17% อีดีทีเอ ((Ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA) (20 มิลลิลิตร/คลองราก/ 5 นาที) แนะนำให้สอดเข็มล้างห่างจากปลายราก 1 มิลลิเมตร เพื่อป้องกันไม่ให้น้ำยาเกินออกไปนอกปลายรากทำอันตรายต่อเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณเนื้อเยื่อรอบปลายราก

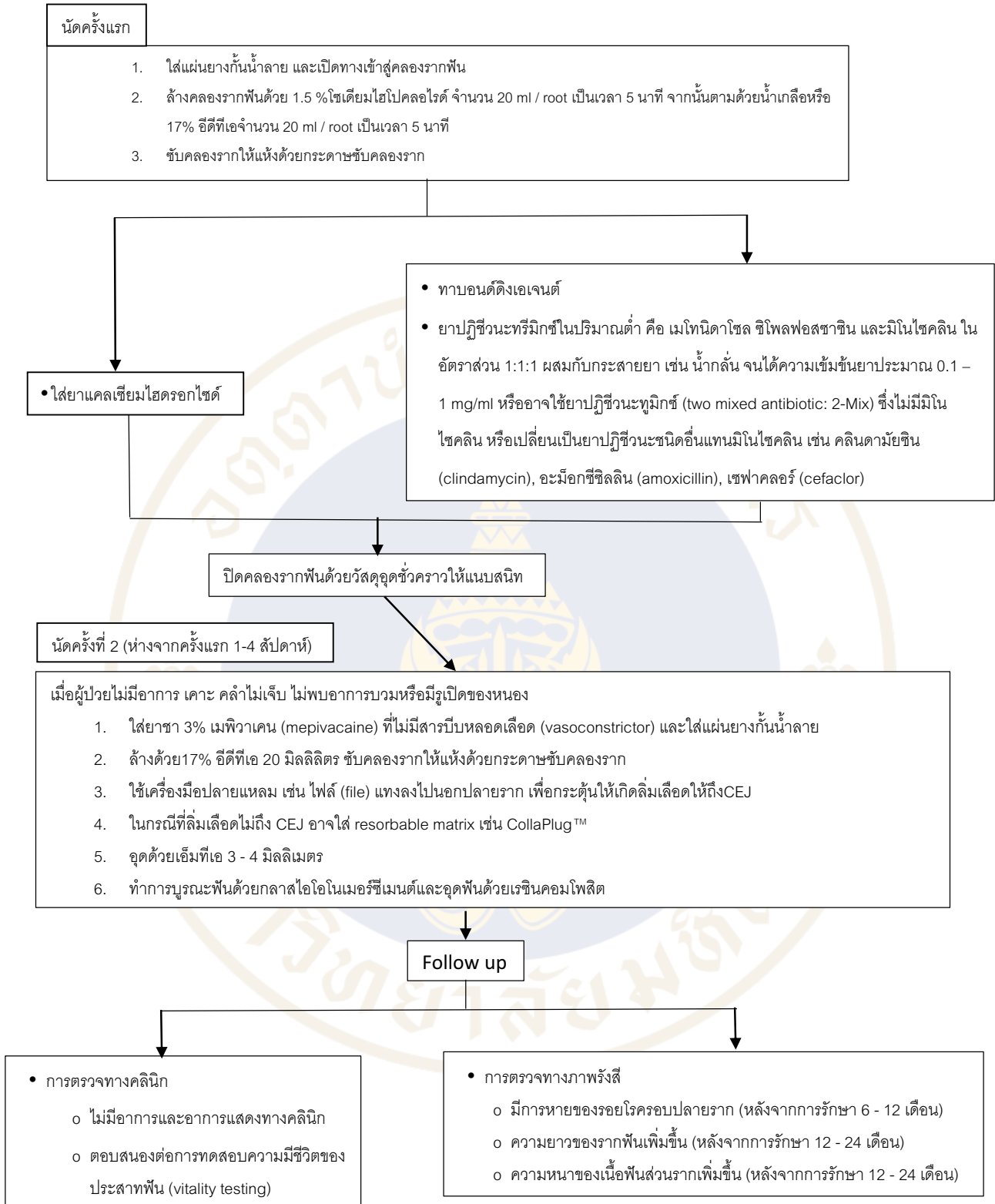


Figure 2 The current considerations for regenerative endodontic treatment procedures from American Association of Endodontists (AAE)<sup>19</sup>



2. ซับคลองรากให้แห้งด้วยกระดาษซับคลองราก

3. ใส่ยาเคลือบไฮดรอกไซด์หรือยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ในปริมาณต่ำ คือ เมโทนิดาโซล ซิโพลฟอสซาซิน และมีโนไซคลิน ในอัตราส่วน 1:1:1 ผสมกับกระสายยา เช่น น้ำกลั่น จนได้ความเข้มข้นยา 0.1 - 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หรืออาจใช้ยาปฏิชีวนะผสม (two mixed antibiotic: 2-Mix) ซึ่งไม่มีมิโนไซคลิน หรือเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะชนิดอื่นแทนมิโนไซคลิน เช่น คลินดามัยซิน (clindamycin), อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin), เซฟาคลอร์ (cefaclor) แนะนำให้ทาบอนด์ดิ้งเอเจนต์ (bonding agent) และใช้ซีเมนต์ยาลงไปในคลองรากฟัน เพื่อป้องกันไม่ให้ฟันเปลี่ยนสีจากยา ปิดคลองรากฟันด้วยวัสดุอุดชั่วคราวให้แนบสนิท

### การนัดครั้งที่สอง (ห่างจากครั้งแรก 1-4 สัปดาห์)

1. เมื่อผู้ป่วยไม่มีอาการ เคาะ คล้ำไม่เจ็บ ไม่พบอาการบวมหรือมีรูเปิดของหนอง ให้ใส่ยาชา 3% เมพิวาเคน (mepivacaine) ที่ไม่มีสารบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) ใส่แผ่นยางกั้นน้ำลาย

2. ล้างด้วย 17% อีดีทีเอ 20 มิลลิลิตร ซับคลองรากให้แห้งด้วยกระดาษซับคลองราก

3. ทำการกระตุ้นให้เกิดลิ้มเลือดให้ถึงบริเวณรอยต่อเคลือบรากฟันกับเคลือบฟัน (cemento-enamel junction) ทำได้โดยใช้เครื่องมือที่มีความแหลม เช่น เอ็นโดดอนติก สเปรสเดอร์ (endodontic spreader) แทงลงไปนอกปลายรากประมาณ 2 มิลลิเมตร จนเกิดเลือดออกในคลองรากฟัน หรืออาจจะใช้ platelet-rich plasma (PRP), platelet rich fibrin (PRF) or autologous fibrin matrix (AFM) รोजนเลือดเกิดการแข็งตัว ในกรณีที่มีลิ้มเลือดไม่ถึงรอยต่อเคลือบรากฟันกับเคลือบฟัน อาจใส่ resorbable matrix เช่น CollaPlug™, Collacote™, CollaTape™ แล้วจึงอุดด้วยเอ็มทีเอ 3 มิลลิเมตร ทำการบูรณะฟันด้วยกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์และเรซินคอมโพสิต

## การติดตามผลการรักษา

การติดตามผลการรักษา จะติดตามผลการรักษาเช่นเดียวกับการรักษาคลองรากฟันปกติ โดยจะนัดผู้ป่วยภายหลังจากการรักษา 6 เดือน 1 ปี และทุกปี ซึ่งจะติดตามการรักษาโดยดูจากอาการและอาการแสดงทางคลินิก รวมทั้งการตรวจจากภาพถ่ายรังสี จุดมุ่งหมายของการทำรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ มีอยู่ 3 ประการ คือ

1. ไม่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิก มีการหายของรอยโรครอบปลายราก โดยจะสังเกตพบได้ภายหลังจากการรักษา 6 - 12 เดือน

2. ความยาวของรากฟันและความหนาของเนื้อฟันส่วนรากเพิ่มขึ้น โดยจะสังเกตพบได้ภายหลังจากการรักษา 12-24 เดือน

3. ตอบสนองต่อการทดสอบความมีชีวิตของประสาทฟัน (vitality testing)

## ผลการศึกษารักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์

มีเพียงแค่ 3 การศึกษาที่ศึกษาผลของการรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ ดังตารางที่ 1 โดยจากการศึกษาของ Bose และ Hargreaves ในปี 2009<sup>20</sup> ทำการเปรียบเทียบการรักษาฟันแท้ปลายรากเปิดด้วยวิธีเคลือบไฮดรอกไซด์ เอเพคซิฟิเคชั่น วิธีที่ทำการใส่ฟอร์โมครีโซล (formocresol) เป็นยาในคลองรากฟัน และวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ โดยมีวิธีเอ็มทีเอ เอเพคซิฟิเคชั่นและการรักษาคลองรากฟันที่ไม่ได้ทำการผ่าตัด (non-surgical root canal treatment) เป็นกลุ่มควบคุม ทำการประเมินการรักษาจากภาพถ่ายรังสีโดยดูความยาวของรากฟันและความหนาของเนื้อฟันส่วนรากที่เปลี่ยนแปลงไป พบว่าการรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ ทำให้ความยาวของรากฟันและความหนาของเนื้อฟันส่วนรากเพิ่มขึ้นมากกว่าวิธีการรักษาอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**Table 1** Studies investigating the Clinical/Radiographic Outcome of Regenerative Endodontics.

Authors	N	Type of medicament	% change root length	% change in dentin thickness	Healed rate	Follow up period
Bose and Hargreaves 2009 <sup>20</sup>	14	3 Mix	10%	50%	NA	0 - >36 months
	24	CaOH2	22%	20%		
	10	formocresol	5%	7%		
Jeeruphan et al. 2012 <sup>21</sup>	20	3 Mix	14.9%	28.22%	80%	21.15 ± 11.7 months
Kahler et al. 2014 <sup>22</sup>	16	3 Mix	2.7 - 25.3%	1.9 - 72.6%	90.3%	18 months

จากการศึกษาของ Jeeruphan และคณะ 2012<sup>21</sup> ทำการเปรียบเทียบผลการรักษาฟันแท้ปลายรากเปิดด้วยวิธีแคลเซียมไฮดรอกไซด์ เอเพคซิฟิเคชั่น วิธีเอ็มทีเอ เอเพคซิฟิเคชั่น และวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ พบว่า ฟันที่รักษาด้วยวิธีแคลเซียมไฮดรอกไซด์ เอเพคซิฟิเคชั่นคงอยู่ร้อยละ 77.27 วิธีเอ็มทีเอ เอเพคซิฟิเคชั่นคงอยู่ร้อยละ 94.74 และวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ คงอยู่ร้อยละ 100 เมื่อประเมินการหายของรอยโรครอบปลายรากฟันจากภาพถ่ายรังสีร่วมกับอาการและอาการแสดงทางคลินิก พบว่า ในการรักษาด้วยวิธีแคลเซียมไฮดรอกไซด์ เอเพคซิฟิเคชั่น มีการหายของรอยโรครอบปลายรากฟันอย่างสมบูรณ์ (healed) ร้อยละ 77.27 และพบว่าเป็นโรค (disease) ร้อยละ 22.73 การรักษาด้วยวิธีเอ็มทีเอ เอเพคซิฟิเคชั่นมีการหายของรอยโรครอบปลายรากฟันอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 68.42 มีลักษณะรอยโรครอบปลายรากฟันกำลังจะหาย (healing) ร้อยละ 26.32 และพบว่าเป็นโรคร้อยละ 5.26 การรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ มีการหายของรอยโรครอบปลายรากฟันอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 80 และมีลักษณะรอยโรครอบปลายรากฟันกำลังจะหายร้อยละ 20 เมื่อประเมินร้อยละความยาวรากฟันและความหนาของเนื้อฟันส่วนรากที่เปลี่ยนแปลงพบว่า วิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ (14.90%, 28.22%) มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นมากกว่าวิธีแคลเซียมไฮดรอกไซด์ เอเพคซิฟิเคชั่น (6.06%, 1.52%) และวิธีเอ็มทีเอเอเพคซิฟิเคชั่น (0.38%, 0.00%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และวิธีแคลเซียมไฮดรอกไซด์ เอเพคซิฟิเคชั่นมี

ร้อยละความยาวของรากฟันเพิ่มขึ้นมากกว่าวิธีเอ็มทีเอเอเพคซิฟิเคชั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการศึกษาของ Kahler และคณะในปี 2014<sup>22</sup> ศึกษาผลการรักษาฟันแท้ปลายรากเปิดด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ 16 ราย พบว่า มีการหายของรอยโรครอบปลายรากฟันอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 90.3 ความยาวของรากฟันเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.7-25.3 และพบความหนาของเนื้อฟันส่วนรากเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.9-72.6

จากการศึกษาดังที่ได้กล่าวมาจะเห็นได้ว่าการรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ ให้ผลความสำเร็จของการรักษาที่สูงมากกว่าร้อยละ 80 นอกจากนี้ยังพบว่า การรักษาด้วยวิธีนี้ยังพบว่าทำให้ความยาวของรากฟันและความหนาของเนื้อฟันส่วนรากเพิ่มขึ้นมากกว่าวิธีการรักษาอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทวิจารณ์

ปัจจุบันการรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ เป็นวิธีที่ยอมรับว่าประสบความสำเร็จสูงหากเลือกผู้ป่วยและรักษาได้เหมาะสม เพื่อให้สามารถเก็บรักษาฟันที่ไม่มีชีวิตที่ปลายรากเติบโตไม่สมบูรณ์ให้เจริญเติบโตต่อไป ซึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้มีจุดประสงค์ในการรักษาเช่นเดียวกับวิธีเอเพคซิฟิเคชั่น แต่ต่างกันตรงที่การรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ นอกจากจะทำให้มีการหายของรอยโรครอบปลายรากแล้ว ยังคงทำให้ความยาวของรากฟันและความหนาของเนื้อฟันส่วนรากเพิ่มขึ้น ทำให้ลดโอกาสเสี่ยงต่อการแตกหัก ดังรายงานผู้ป่วยหลายรายที่ได้แสดงผลลัพธ์ทางคลินิกและภาพถ่ายรังสี<sup>2,3,20,23</sup>

วิธีรีเจเนอเรทิฟ เอ็นโดดอนติกส์ อาศัยหลักการสำคัญทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ โดยภายหลังจากการฆ่าเชื้อในคลองรากฟันอย่างมีประสิทธิภาพของแคลเซียมไฮดรอกไซด์หรือยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ จึงทำการกระตุ้นลิ้มเลือด ซึ่งคาดว่าเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายราก (SCAP) น่าจะเข้ามาในคลองรากฟันจากชั้นตอนนี้<sup>(24)</sup> และลิ้มเลือดที่เข้ามาในคลองรากฟันหรือ resorbable matrix เช่น CollaPlug™ ที่ใส่ลงไป ในคลองรากฟัน ทำหน้าที่เป็นโครงข่าย (scaffold) ให้เซลล์ยึดเกาะ ส่วนโมเลกุลที่เกี่ยวกับการส่งสัญญาณการทำงานภายในเซลล์ (Signaling molecules or Growth factor) น่าจะมาจากเลือดที่ถูกกระตุ้นเข้ามาในคลองรากฟัน<sup>25</sup> หรือถูกปลดปล่อยมาจากเนื้อฟันหลังจากการล้างคลองรากฟัน โดยการศึกษาของ Galler และคณะ 2015<sup>26</sup> พบว่า การล้างคลองรากฟันด้วย 17% อีดีทีเอ จะเป็นการปลดปล่อย TGF- $\beta$  ออกจากเนื้อฟัน ซึ่งส่งผลในการกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดให้เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างเนื้อฟัน นอกจากนี้ยังมีโมเลกุลที่เกี่ยวกับการส่งสัญญาณการทำงานภายในเซลล์อื่นๆ เพื่อกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดให้มีการพัฒนาสร้างรากฟันเนื้อฟันและโพรงประสาทฟันต่อไป ซึ่งยังคงอยู่ในระหว่างการศึกษาและยังคงมีการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาสังเคราะห์โครงข่าย เพื่อให้ได้รูปร่างและคุณสมบัติที่เหมาะสม

ดังนั้นความสำเร็จของการรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทิฟ เอ็นโดดอนติกส์ จึงขึ้นอยู่กับการทำจัดเชื้อในคลองรากฟันรวมทั้งป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อซ้ำและการส่งเสริมเซลล์ต้นกำเนิดให้มีการพัฒนาสร้างรากฟัน เพื่อทดแทนในส่วนของเนื้อฟัน รากฟัน รวมทั้งเซลล์ของ pulp-dentin complex ที่หายไป ซึ่งในการกำจัดเชื้อในทางเอ็นโดดอนติกส์มี 3 วิธีคือ การขยายคลองรากฟัน การล้างคลองรากฟันด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ และการใส่ยาฆ่าเชื้อในคลองรากฟัน โดยการรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทิฟ เอ็นโดดอนติกส์ ในรายงานผู้ป่วยส่วนใหญ่<sup>2,3,20,23</sup> จะไม่มีการขยายคลองรากฟันหรือ

ขยายน้อยที่สุด เนื่องจากจะไปทำให้คลองรากฟันอ่อนแอเพิ่มขึ้นและเป็นการยากที่จะขยายคลองรากฟันที่มีคลองรากฟันขนาดใหญ่ หรืออาจเป็นเพราะมีโอกาที่จะไปทำลายเซลล์ต้นกำเนิดที่หลงเหลืออยู่ในคลองรากฟัน จึงใช้เพียงแค่การล้างคลองรากฟันด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อและการใส่ยาฆ่าเชื้อในคลองรากฟันเพื่อกำจัดเชื้อ

การทำจัดเชื้อในคลองรากฟันต้องให้เกิดความสมดุล คือ ต้องอาศัยน้ำยาฆ่าเชื้อและยาที่ใส่ในคลองรากฟันเพื่อฆ่าเชื้อแบคทีเรียแต่ไม่ทำลายเซลล์ต้นกำเนิดหรือส่งผลกระทบต่อเซลล์ต้นกำเนิด โดยการศึกษาของ Trevino และคณะ<sup>27</sup> พบว่าการล้างคลองรากฟันด้วย 2% คลอเฮกซิดีน จะเป็นพิษและขัดขวางการยึดเกาะของเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน นอกจากนี้ยังพบว่าการล้างคลองรากฟันด้วย 17% อีดีทีเอ เพื่อกำจัดชั้นสมิธ (smear layer) ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟันยึดเกาะได้ดีขึ้น และเป็นการละลายเนื้อฟันทำให้เป็นการปลดปล่อย TGF- $\beta$  ออกจากเนื้อฟัน ซึ่งส่งผลในการกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดให้เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างเนื้อฟัน และจากการศึกษาของ Martin และคณะ<sup>28</sup> ที่ศึกษาผลของน้ำยาโซเดียมไฮโปคลอไรด์ที่ความเข้มข้นต่างๆ กับการอยู่รอดของเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน พบว่าการล้างคลองรากฟันด้วยโซเดียมไฮโปคลอไรด์ความเข้มข้น 0.5% 1.5% 3% และ 6% ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟันอยู่รอดลดลงประมาณร้อยละ 37 ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ในขณะที่ถ้าล้างด้วย 6% โซเดียมไฮโปคลอไรด์จะทำให้เซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟันอยู่รอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าการล้างด้วย 1.5% โซเดียมไฮโปคลอไรด์ไม่มีผลต่อการแสดงออกของยีนส์ dentin sialophosphoprotein (DSPP)

การรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทิฟ เอ็นโดดอนติกส์ นอกจากจะใช้น้ำยาล้างคลองรากฟันในการกำจัดเชื้อแล้วยาที่ใส่ในการใช้คลองรากฟันก็เป็นส่วนหนึ่งในการกำจัดเชื้อ มีหลายรายงานผู้ป่วยที่ทำการรักษา



ด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ พบว่าใช้ยาฆ่าเชื้อในคลองรากฟันหลากหลายชนิด โดยประมาณร้อยละ 51 ของรายงานผู้ป่วยจะใช้ยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ ในขณะที่มีเพียงประมาณร้อยละ 37 ที่ใช้แคลเซียมไฮดรอกไซด์เป็นยาฆ่าเชื้อในคลองรากฟัน ยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ เริ่มนำมาใช้เป็นยาฆ่าเชื้อในคลองรากฟันโดย Hoshino และคณะในปี ค.ศ. 1996<sup>29</sup> พบว่ายาปฏิชีวนะทริมีกซ์ คือ เมโทนิดาโซล ซิโพลฟอสซาซิน และมีโนไซคลิน สามารถแทรกซึมเข้าไปกำจัดเชื้อแบคทีเรียในชั้นเนื้อฟันได้ภายในเวลา 48 ชั่วโมง และสามารถแทรกผ่านชั้นเคลือบรากฟันได้ นอกจากนั้นยังมีการศึกษาในสุนัข<sup>30</sup> ที่ใช้ยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ฆ่าเชื้อเป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่า ร้อยละ 70 ไม่สามารถเพาะเชื้อแบคทีเรียขึ้นมาได้ และยังมีการศึกษาที่พบว่า ยาปฏิชีวนะทริมีกซ์สามารถลดเชื้อแบคทีเรียในคลองรากฟันได้ 1000 เท่า<sup>31</sup> ในขณะที่แคลเซียมไฮดรอกไซด์นิยมใช้เป็นอันดับรองลงมา เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า แคลเซียมไฮดรอกไซด์เป็นยาที่ใช้ใส่ในคลองรากฟันมาอย่างยาวนาน ถึงแม้ว่าแคลเซียมไฮดรอกไซด์จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้น้อยกว่ายาปฏิชีวนะทริมีกซ์<sup>32</sup> แต่ยังคงมีการนำมาใช้ในงานรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ เนื่องจากความเป็นพิษที่ต่ำต่อเซลล์ต้นกำเนิด<sup>33,34</sup> มีบทบาทสำคัญในการช่วยปลดปล่อยโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณการทำงานภายในเซลล์จากเนื้อฟันที่สัมผัสด้วยแคลเซียมไฮดรอกไซด์<sup>35</sup> และจากการศึกษาของ Ruparel และคณะ<sup>34</sup> ได้ศึกษาความเข้มข้นของยาที่ใส่ในคลองรากฟันกับการอยู่รอดของเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน (SCAP) พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน อยู่รอดประมาณร้อยละ 58 เมื่อสัมผัสโดยตรงกับยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ และมีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟันประมาณร้อยละ 68.3 เมื่อสัมผัสโดยตรงกับแคลเซียมไฮดรอกไซด์สำเร็จรูป (Ultradent<sup>TM</sup>)

การล้างยาออกจากคลองรากฟันก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่อาจมีผลต่อการเลือกใช้ยาฆ่าเชื้อในคลอง

รากฟัน โดยจากการศึกษาของ Berkhoff และคณะ<sup>36</sup> พบว่า ร้อยละ 80 ของยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ ยังคงเหลืออยู่ในส่วนบนของท่อเนื้อฟัน ในขณะที่ร้อยละ 80 ของแคลเซียมไฮดรอกไซด์ถูกกำจัดออก ซึ่งการคงอยู่ของยาฆ่าเชื้อที่ใส่ในคลองรากฟันอาจมีผลกระทบต่อเซลล์ต้นกำเนิด จากการศึกษานี้ของ Althumairy และคณะ<sup>37</sup> รายงานว่า ยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ ความเข้มข้น 1 กรัมต่อมิลลิลิตร ที่นิยมใช้ในรายงานผู้ป่วยด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ เมื่อล้างออกตามปกติ พบว่าไม่มีเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน (SCAP) อยู่รอด ในขณะที่แคลเซียมไฮดรอกไซด์ กระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน และเมื่อใช้ยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ไม่พบว่ามียาผลต่อการอยู่รอดของเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน

จากการศึกษาทั้งหมดนี้จะเห็นได้ว่ายาที่ใส่ในคลองรากฟันและน้ำยาล้างคลองรากฟันมีผลต่อเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟัน ดังนั้นทันตแพทย์จึงควรพิจารณาข้อดีและข้อเสียของยาที่ใส่และน้ำยาล้างคลองรากฟันที่ใช้เพื่อฆ่าเชื้อในคลองรากฟัน ปริมาณยาและความเข้มข้นที่ใช้จึงควรใช้ให้น้อยที่สุดซึ่งเพียงพอต่อการฆ่าเชื้อแต่ไม่ทำอันตรายหรือมีผลต่อเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณปลายรากฟันน้อยที่สุด นอกจากนี้ยังมีข้อควรระวังเมื่อใช้ยาปฏิชีวนะทริมีกซ์ เนื่องจากยามีโนไซคลิน เป็นยาในกลุ่มเตตราไซคลิน (tetracycline) จะทำให้ฟันเปลี่ยนสีได้เมื่อใช้เป็นยาฆ่าเชื้อที่ใส่ในคลองรากฟัน โดยแนะนำให้ทาบอนด์ดีเจเนดและใช้ซีเมนต์ยึดยาลงไป ในคลองรากฟัน เพื่อป้องกันไม่ให้ฟันเปลี่ยนสีจากยา นอกจากนี้ควรพิจารณาตัวฟันด้วยว่ามีส่วนตัวฟันที่แข็งแรง โดยมีเนื้อฟันโดยรอบทางเข้าสู่คลองรากฟันมากพอไม่ต้องการบูรณะที่ยุ่งยากซับซ้อน และที่สำคัญที่สุดผู้ป่วยและผู้ปกครองต้องเข้าใจข้อดีข้อด้อยของการรักษาด้วยวิธีนี้อย่างชัดเจน พร้อมทั้งทราบทางเลือกอื่น ๆ ได้แก่ วิธีเอเพคซิฟเคชั่นแบบต่างๆ ตลอดจนการถอนฟัน

ปัจจุบันการรักษาด้วยวิธีรีเจเนอเรทีฟ เอ็นโดดอนติกส์ เป็นวิธีที่ยอมรับว่าประสบความสำเร็จสูงหากเลือกผู้ป่วยและรักษาได้เหมาะสม ข้อดีของวิธีนี้นอกจากจะทำให้มีการหายของรอยโรครอบปลายรากแล้ว ยังคงทำให้ความยาวของรากฟันและความหนาของเนื้อฟันส่วนรากเพิ่มขึ้นและอาจพบการตอบสนองต่อการทดสอบความมีชีวิตของประสาทฟัน แต่อย่างไรก็ตามเทคนิคการรักษานี้ยังคงมีการศึกษาพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ได้แนวทางการรักษาที่ชัดเจนยิ่งขึ้น ดังนั้นทันตแพทย์จึงควรติดตามการศึกษาย่างต่อเนื่อง

**Acknowledgement:** None

**Funding:** None

**Competing interests:** None

**Ethical Approval:** Not required

## เอกสารอ้างอิง

1. Trope M. Treatment of immature teeth with non-vital pulps and apical periodontitis. *Endod Topics* 2006; 14: 51-59.
2. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol* 2001; 17: 185-187.
3. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod* 2004; 30: 196-200.
4. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J Endod* 2008; 34: s51-s56.
5. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod* 2007; 33: 377-390.
6. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod* 2013; 39: s30-s43.
7. Huang GT, Sonoyama W, Chen J, Park SH. Formation of odontoblast-like cells from cultured human dental pulp cells on dentin in vitro. *J Endod* 2006; 32: 1066-1073.
8. Nakashima M. Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinant human bone morphogenetic protein (BMP)-2 and -4. *J Dent Res* 1994; 73: 1515-1522.
9. Bang G, Nordenram A, Anneroth G. Allogenic demineralized dentin implants in jaw defects of Java monkeys. *Int J Oral Surg* 1972; 1: 126-136.
10. Guo W, He Y, Zhang X, Lu W, Wang C, Yu H, et al. The use of dentin matrix scaffold and dental follicle cells for dentin regeneration. *Biomaterials* 2009; 30: 6708-6723.
11. Galler KM, D' Souza RN, Hartgerink JD, Schmalz G. Scaffolds for dental pulp tissue engineering. *Adv Dent Res* 2011; 23: 333-339.
12. Demarco FF, Casagrande L, Zhang Z, Dong Z, Tarquinio SB, Zeitlin BD, et al. Effects of morphogen and scaffold porogen on the differentiation of dental pulp stem cells. *J Endod* 2010; 36: 1805-1811.
13. El-Backly RM, Massoud AG, El-Badry AM, Sherif RA, Marei MK. Regeneration of dentin/pulp-like tissue using a dental pulp stem cell/ poly(lactic-co-glycolic) acid scaffold construct in New Zealand white rabbits. *Aust Endod J* 2008; 34: 52 -67.
14. Murray PE, Smith AJ, Windsor LJ, Mjor IA. Remaining dentine thickness and human pulp responses. *Int Endod J* 2003; 36: 33-43.
15. Smith AJ, Lesot H. Induction and regulation of crown dentinogenesis: embryonic events as a template for dental tissue repair? *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12: 425-437.
16. Li z, Jiang CM, An S, Cheng Q, Huang YE, Wang YT, et al. Immunomodulatory properties of dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Oral Dis* 2014; 20: 25-34.
17. Goldberg M, Six N, Decup F, Buch D, Soheil Majd E, Lasfargues JJ, et al. Application of bioactive molecules in pulp-capping situations. *Adv Dent Res* 2001; 15: 91-95.
18. Roberts\_Clarck DJ, Smith AJ. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch Oral Biol* 2000; 45: 1013-1016.
19. American Association of Endodontists. Clinical Considerations for a Regenerative Procedure Revised 6-8-16. Available from [http://www.aae.org/uploadedfiles/publications\\_and\\_research/research/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf](http://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/research/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf). online 8 June 2016.
20. Bose R, Hargreaves K, Nummikoski P. A retrospective evaluation of radiographic outcomes

- in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *J Endod* 2009; 35: 1343-1349.
21. Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, Suwannaphan L, Khewsawai P, Hargreaves KM. Mahidol Study #1: Comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: A retrospective study. *J Endod* 2012; 38: 1330-1336.
  22. Kahler B, Mistry S, Moule A, Ringsmuth AK, Case P, Thomson A, et al. Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases. *J Endod* 2014; 40: 333-338.
  23. Diogenes A, Henry M, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics* 2013; 28: 2-23.
  24. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod* 2011; 37: 133-138.
  25. Bansal R, Jain A, Mittal S, Kumar T, Kaur D. Regenerative Endodontics: A Road Less Travelled. *J Clin Diagn Res* 2014; 10: ZE20-ZE24.
  26. Galler KM, Buchalla W, Hiller K, Federlin M, Eidt A, Schiefersteiner M, et al. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *J Endod* 2015; 41: 363-368.
  27. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Hargreaves ND, Hargreaves KM, et al. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *J Endod* 2011; 37: 1109-1115.
  28. Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, Khaing ZZ, Schmidt CE, Teixeira FB, et al. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod* 2014; 40: 51-55.
  29. Hoshino E, Ando-Kurihara N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, et al. In vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J* 1996; 29: 125-130.
  30. Windley W 3<sup>rd</sup>, Teixeira FB, Levin L, Sigurdsson A, Trope M. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *J Endod* 2005; 31: 439-443.
  31. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2007; 33: 680-689.
  32. Sabrah AH, Yassen GH, Gregory RL. Effectiveness of antibiotic medicaments against biofilm formation of *Enterococcus faecalis* and *Porphyromonas gingivalis*. *J Endod* 2013; 39: 1385-1389.
  33. Labban N, Yassen GH, Windsor LJ, Platt JA. The direct cytotoxic effects of medicaments used in endodontic regeneration on human dental pulp cells. *Dent Traumatol* 2014; 30: 429-434.
  34. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod* 2012; 38: 1372-1375.
  35. Habich C, Baumgart K, Kolb H, Burkart V. The receptor for heat shock protein 60 on macrophages is saturable, specific, and distinct from receptors for other heat shock proteins. *J Immunol* 2002; 168: 569-576.
  36. Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB, Diogenes A. Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *J Endod* 2014; 40: 1172-1177.
  37. Althumairy RI, Teixeira FB, Diogenes A. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *J Endod* 2014; 40: 521-525.

