

Biverkningar relaterade till material som används vid rotbehandling

Nationella riktlinjer för vuxentandvård 2011

Innehåll

Biverkningar relaterade till material som används vid rotbehandling	1
<i>Innehåll</i>	2
1. Inledning	3
Avgränsningar och definitioner	3
2. Slutsatser och sammanfattning	4
Slutsatser kliniska biverkningar	4
Slutsatser in vitro-studier	4
Sammanfattning	5
Kliniska studier	5
In vitro-studier	6
3. Kliniska biverkningar	7
Allergiska reaktioner	7
Nervskador	7
Nervus mandibularis	7
Sinus maxillaris	10
Akuta infektions- och inflammationstillstånd	11
Mjukvävnadsskador och nekros	11
Kalciumhydroxid	12
Paraformaldehyd	12
Natriumhypoklorit	12
Övrigt	13
4. In vitro-studier och cytotoxikologi	14
Endodontiska material	14
In vitro-studier av endodontiska material	14
Generella aspekter, cytotoxicitet	14
Endodontiska sealers cytotoxicitet	15
Genotoxicitet och mutagenicitet	19
Endodontiska sealers mutagenicitet och genotoxicitet	19
Bilaga 1. Dokumentation av informationssökning	21
Referenser	23

1. Inledning

Socialstyrelsen fick i sitt regleringsbrev för 2008 (diarienummer 53-2359/2008) regeringens uppdrag att utarbeta nationella riktlinjer och indikatorer för vuxentandvård och den del som omfattas av det statliga tandvårdsstödet. Uppdraget bekräftades i och med att riksdagen antog propositionen Statligt tandvårdsstöd (2007/08:49) i april 2008.

Arbetet syftar till att ge rekommendationer till dem som arbetar med tandvård i Sverige för att tillgodose att vuxenbefolkningen erbjuds en god tandvård.

I det heltäckande vetenskapliga underlaget finns ett flertal rekommendationer där materialet (dentala material) är en viktig del i metoden. Detta dokument behandlar de avvikande reaktioner mot dentala material som har rapporterats, och sammanställningen kompletterar det övriga vetenskapliga underlaget.

Avgränsningar och definitioner

Med biverkningar avses i denna rapport patienternas avvikande reaktioner mot dentala material efter en behandling. Dokumentet kompletterar faktaunderlaget avseende biverkningar som SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) redovisar i översikten ”Rotfyllning – en systematisk litteraturöversikt” från 2010.

Som ett utökad underlag har ”in vitro”-studier inkluderats och granskats.

Till endodontiska material räknas i denna rapport kärnmaterial, ”sealers”, retrograda rotfyllningsmaterial och temporära rotkanalsinlägg.

Dokumentationen av en utförd informationssökning redovisas i bilaga 1.

2. Slutsatser och sammanfattning

Slutsatser kliniska biverkningar

Socialstyrelsen har kommit fram till följande slutsatser när det gäller kliniska biverkningar:

- Biverkningar av material använda inom ämnesområdet endodonti förekommer, men prevalensen (förekomsten) och incidensen (antalet nya fall) har inte kunnat fastställas.
- Det finns sannolikt en underrapportering av biverkningar. Det finns fler rapporterade biverkningar från rotfyllnadsmaterial innehållande formaldehyd än från andra material, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.
- De risker som har rapporterats är möjliga allergiska eller irriterande reaktioner (verifierade genom positiva epikutantest), känselbortfall (parestesier), lokala toxiska effekter och irriterande traumatiska effekter såsom vävnadsnekrosor från rotfyllningsöverskott.
- För att kunna bedöma risken och riskfaktorerna för de ovan nämnda tillstånden krävs fler och väl designade studier.
- Med ett väl utbyggt register över biverkningar som är orsakade av dentala material ökar möjligheten att upptäcka biverkningar som är ovanligt förekommande.

Slutsatser in vitro-studier

Socialstyrelsen har kommit fram till följande slutsatser när det gäller in vitro-studier:

- Vid cellkulturstudier uppvisar endodontiska sealers olika grad av toxisk potential. Zinkoxid-eugenolbaserade sealers och epoxiresinbaserade sealers är de mest välstuderade materialen.
- Silikonbaserade sealers, mineraltrioxidaggregat (MTA) och kalciumhydroxid-salicylatbaserade sealers är minst cytotoxiska. Zinkoxid-eugenolbaserade, epoxiresinbaserade och metakrylatbaserade sealers uppvisar i genomsnitt något högre cytotoxicitet. Sealers som innehåller paraformaldehyd uppvisar generellt hög cytotoxicitet.
- När det gäller mutagenicitet och genotoxicitet har främst sealers som innehåller paraformaldehyd och epoxiresinbaserade sealers

studerats. De substanser som associeras med genotoxicitet är formaldehyd och bisfenol-A-diglycidyleter.

- Sealers som innehåller paraformaldehyd och epoxiresinbaserade sealers (AH 26) har i vissa studier påvisats ha mutagena och/eller genotoxiska egenskaper, men motsatsen är också beskriven. De genotoxiska egenskaperna för övriga sealers har studerats endast i liten omfattning.

Sammanfattning

Biokompatibiliteten hos endodontiska material bör vara hög. Materialet ska inte orsaka något inflammatoriskt svar i den omgivande vävnaden. Kontakt-ytan mot den omgivande vävnaden är större vid överinstrumentering och överfyllda rotkanaler samt vid rotöppna tänder. Lösliga substanser från sealers och kärnmaterial kan nå den omgivande vävnaden genom foramen, sidokanaler och dentinkanaler.

Kliniska studier

En risk för allvarliga biverkningar kan föreligga vid behandlingar med endodontiska material. Olika faktorer kan enskilt eller tillsammans bidra till denna risk, exempelvis

- förekomst av allergi
- rotanatomi
- överinstrumentering
- administrationssätt av rotkanalsmedikament
- typ av material.

Förekomsten av allergier kan säkerställas genom en noggrann anamnes. Rapporterna i denna litteraturgenomgång angående allergiska reaktioner hos patienterna i samband med endodontiska behandlingar berör främst de rotfyllningsmaterial som innehåller formaldehyd. En anafylaktisk eller anafylaktoid reaktion vid tandbehandlingar kan inte bara orsakas av latex och lokalanestetika, utan formaldehyd bör också beaktas.

De anatomiska förutsättningarna i roten är inte möjliga att påverka men den enskilda tandens rotanatomi bör beaktas vid rotbehandlingar. Flest rapporter som avser allvarliga biverkningar från desinficerande spolvätskor gäller natriumhypoklorit (till exempel Dakins lösning) men även biverkningar från andra lösningar finns beskrivna. Spolvätskor kan pressas ut i den omgivande vävnaden genom accidentella perforationer och/eller öppna apikala foramina. Administration med en sprutspets anses vara en riskfaktor.

Rotfyllningsöverskott är en annan riskfaktor. En nervskada genom tryck och/eller kemisk påverkan kan bli följderna om materialet pressas in i nervkanalen (mandibularkanalen). Jämfört med material som inte innehåller formaldehyd finns det fler rapporterade fall av skador på mandibularisnerven från rotfyllningsmaterial där formaldehyd ingår (Endomethason, N2, N2 Universal, RC-2B, RC-2B White och SPAD), eller där formaldehyd frisätts vid stelningsfasen hos vissa andra sealermaterial (AH 26 och AH Plus).

Det finns även rapporter, dock i mindre omfattning, om parestesier av mandibularisnerven som är orsakade av kalciumhydroxid. Genom en omsorgsfull hantering av instrumenten, medikamenterna och rotfyllningsmaterialen bör den typen av biverkningar kunna reduceras till ett mycket litet antal.

De patientrelaterade studierna är av varierande kvalitet och består i de flesta fall av fallrapporter, vilket medför att förekomsten (prevalensen) och antalet nyregistrerade fall (incidensen) av biverkningar som är orsakade av endodontiska material inte är möjligt att fastställa. Datoriseringen inom tandvården tillsammans med rapporteringskraven för biverkningar som är orsakade av dentala material bör tillsammans kunna förbättra möjligheten att upptäcka mindre vanligt förekommande biverkningar.

In vitro-studier

In vitro-studier av dentala material utgör en viktig komponent i den sammantagna värderingen av materialets lämplighet. Vid cellkulturstudier uppvisar endodontiska sealers olika grad av toxisk potential. Zinkoxid-eugenolbaserade sealers och epoxiresinbaserade sealers är de mest välstuderade materialen. Färska och ohärdade material är mer cytotoxiska än härdade material.

Silikonbaserade sealers, MTA och kalciumhydroxid-salicylatbaserade sealers är minst cytotoxiska. Zinkoxid-eugenolbaserade, epoxiresinbaserade och metakrylatbaserade sealers uppvisar i genomsnitt något större cytotoxicitet. Sealers som innehåller paraformaldehyd uppvisar högst cytotoxicitet.

Paraformaldehydinnehållande sealers och epoxiresinbaserade sealers (AH 26) har enligt vissa studier mutagena och/eller genotoxiska egenskaper, men motsatsen finns också redovisat. Övriga sealers genotoxiska egenskaper har studerats i mycket liten omfattning.

3. Kliniska biverkningar

Allergiska reaktioner

Vid endodontiska behandlingar finns risk för allergiska reaktioner hos sensibiliserade patienter, framför allt vid användning av kofferdam [Chin 2004; de Andrade 2000; Kosti 2002]. Guttaperkaspetsar för rotfyllningar baserar sig också på naturgummi, men någon korsreaktion med latex har inte bekräftats i de två rapporterade fallen [Boxer 1994; Gazelius 1986] av misstänkta allergiutvecklingar efter ett rotfyllningsöverskott med guttaperka.

För flera material och medikamenter använda vid endodontiska behandlingar finns det rapporter om generell urticaria eller dermatit [Barkin 1984; Braun 2003; Bruze 1994; Grade 1998; Kunisada 2002; Tas 2004; Wantke 1995], klåda, ansiktssvullnad, munslemhinnesvullnad, kardiovaskulära problem och medvetandeförlust genom anafylaktisk chock [Braun 2003; Ebner 1991; Haikel 2000; Kunisada 2002; Nabeshima 2004; Stutz 2008; Wantke 1995]. En översikt över de rapporterade materialen och reaktionerna kan ses i tabell 1.

Nervskador

Nervus mandibularis

Vid endodontiska behandlingar av molarer och premolarer i underkäkens sidopartier finns en risk för skador på en nerv (nervus mandibularis). Risken är särskilt påtaglig om de anatomiska förutsättningarna är ogynnsamma, det vill säga om tändernas rotspetsar är lokaliserade i omedelbar närhet till nervkanalen. Såväl instrument som mer eller mindre lättflytande medikamenter eller rotfyllningsmaterial (sealers) kan skada nerven.

Den vanligaste orsaken till bestående nervskador tycks vara ett överskott av rotfyllningsmaterial. Nervskadans omfattning och varaktighet beror på det tryck som materialöverskottet utövar på nerven och på materialets kemiska egenskaper [Scolozzi, 2004]. I enstaka fall [Nitzan, 1983] har parestesi rapporterats på grund av penetration med ett rotkanalsinstrument, men där försvann symtomen efter en vecka.

En plötslig smärta följt av en bedövningssänsla inom nervus mentalis innervationsområde är ett vanligt rapporterat symtom. Lokala inflammatoriska symtom inklusive perkussions- och palpationssmärta och neuralgiliknande smärtattacker kan tillstå och kvarstå. Vissa symtom såsom domningskänslor och stickningar i underläppen kan finnas kvar i upp till ett år eller ännu längre. I de rapporterade fallen användes främst rotfyllningsmaterial som innehåller formaldehyd (Endomethason, N2, N2 Universal, RC-2B, RC-2B White och SPAD) [Allard 1986; Brkic 2009; Dempf 2000; Evans 1988; Fanibunda 1984; Forman 1982; Gumru 1991; Kaufman 1980; Kleier 1988;

Koseoglu 2006; LaBanc 1984; Orr 1985; Poveda 2006; Rowe, 1983 Yaltrik, 2002, Ørstavik, 1983] eller rotfyllningsmaterial som frisätter formaldehyd (AH26) [Barkhordar, 1985; Gatot, 1986; Nizam, 1983; Scolozzi, 2004; Spielman, 1981; Tamse, 1992].

Andra rotfyllningsmaterial har också rapporterats ge skador på nervus mandibularis, såsom termoplastiskt applicerad guttaperka [Blanas, 2002; Blanas, 2004]. eller guttaperka i kombination med kalciumhydroxid [Fani-bunda 1998] och zinkoxid-eugenolbaserade sealers [Scolozzi, 2004; Scarano, 2007]. Kalciumhydroxid har också rapporterats ge biverkningar [Ahl-gren, 2003; Ektafaie, 2005; Lindgren, 2002; Sharma, 2008]. I ett fall [Lindgren, 2002] orsakade kalciumhydroxid hudnekroser, bensekvester, ischemi, paralysis och värktillstånd som kvarstod mer än fyra månader innan symtomen försvann (se tabell 3).

Tabell 1. Litteratursammanställning – material och reaktion

	Allergiska reaktioner	Lokala och perifer nervskador	Inflammatoriska förändringar med vävnadsnekroser	Systemisk påverkan
SPOLVÄTSKOR Natriumhypoklorit	Kaufman 1989 (typ IV) Caliskan 1994 (typ IV)	Pelka 2008 Reeh 1989 Witton 2005	Baldwin 2009 Becker 1974 Becking 1991 Bowden 2006 Cincoli 2008 Doherty 2009 Gernhardt 2004 Gatot 1991 Hales 2001 Hülsmann 2000 Joffe 1991 Kavanagh 1998 Linn 1993 Mehra, 2000 Neaverth 1990 Serper 2004 Tosti 1996 (2)	Caliskan 1994
KOFFERDAM	Chin 2004 (lx) de Andrade 2000 (lx) Kosti 2002 (lx) Sunay 2006 (ej lx)			
ROTFYLLNINGAR - hartskloroform (rosin) - guttaperka	Boxer 1994 (lx ej verifierat) Gazelius 1986 (lx ej vertifierat)	Blanas 2002 Blanas 2004 Gallas-Torreira 2003 Fanibunda 1998	Ektefaie 2005 (2) Gazelius 1986	Bruze 1994 (sd)
SEALERS - zinkoxid-eugenolcement	Barkin 1984 Grade 1989 (u) Kunisada 2002 (typ IV)	Scarano 2007		
- zinkoxid-eugenolcement med formaldehyd	Braun 2003 (4 ac + 3 u) Ebner 1991 (3 ac) el Sayed 1995 (typ IV)) Fehr1992 (4 typ IV) Forman 1986 Haikel 2000 (ac) Kimura 2003 (typ IV) Kunisada 2002 (ac + typ IV) Nabeshima 2004 (ac) Tas 2004 (Ig E medierad u) Wantke 1995 (ac)	Allard 1986 Brkic 2009 Dempf 2000 Ehrman 1963 Evans 1988 Fanibunda 1984 (2) Forman 1977 Forman 1982 Gumru 1991 Kaufman 1980 Kleier 1988 Köseoglu 2006 LaBanc 1984 (3) Orlay 1966 Orr 1985 Poveda 2006 Rowe 1983 Yaltirik 2002 Ørstavik 1983	Abrams 1992 Di Felice 1998 Erisen 1989 Fanibunda 1984 (2) Löst 1984 Stabholz 1983 Tortorici 2007 Özgül 2004	Braun 2003 (su) Ebner 1991 (3 su) Nabeshima 2004 (su) Tas 2004 (su) Wantke 1995 (su)
- epoxiresinbaserade sealer- typer	Hörsted 1976 (AH26) Stutz 2008 (AH26 - ac)	Barkhordar 1985 Gatot 1986 Nitzan 1983 Scolozzi 2004 (4) Spielman 1981 Tamse 1992 (2)		Stutz 2008 (AH26-su)
- kalciumhydroxid		Dempf 2000 Fanibunda 1998 Ahlgren 2003 Lindgren 2002	Ahlgren 2003 De Bruyne 2000 Lindgren 2002 Sharma 2008 (2) Tsesis 2006	Amin 2004 Lindgren 2002 (2)
- jodoform - kloroperka - hydron		Calliskan 1993 Kozam 1978 Pyner 1980		
RETROGRADA Fyllningar - zinkoxid-eugenolcement - resincement	Grade 1989			

lx = latexallergi; ac = anafylaktisk chock; su = systemisk urticaria; u = urticaria,

Det diskuteras huruvida ett kirurgiskt avlägsnande av material från mandibularkanalen har någon effekt för att uppnå läkning och symtomfrihet. En normal nervfunktion har rapporterats efter ett kirurgiskt avlägsnande av överskottet [Ahlgren, 2003; Allard, 1986; Brkic, 2009; Gumru, 1991; La-Banc, 1984]. Även smärttillstånd har behandlats framgångsrikt – ibland efter förhållandevis kort tid (veckor), men i andra fall tog det flera månader och upp till ett år innan patienten hade blivit helt återställd. Det finns också rapporterade fall där parestesier kvarstår trots att materialet har avlägsnats från mandibularkanalen [Kaufman, 1980].

Tabell 2. Litteratursammanställning – skador på nervus mandibularis

Tid – symtom	Kortvariga (< 2 månader)	Långvariga (2–6 månader)	Bestående
AH 26 Formaldehydfrisättande	Barkhordar 1985 Gatot 1986	Nitzan 1983 Scolozzi 2004 Spielman 1981 Tamse 1992	
Paraformaldehyd Formaldehydinnehållande <i>Endomethason</i> <i>N2</i> <i>SPAD</i>		Brkic 2009 Dempf 2000 Fanibunda 1984 Forman 1977 Gumru 1991 Yaltirik 2002	Allard 1986 Ehrman 1963 Evans 1988 Fanibunda 1984 Forman 1982 Kaufman 1980 Kleier 1988 Köseoglu 2006 LaBanc 1984 Orlay 1966 Orr 1985 Poveda 2006 Rowe 1983 Ørstavik 1983
Ca (OH)₂	Ektefaie 2005	Ahlgren 2003 Lindgren 2002 Sharma 2008	
Termoplastisk gutta-perka			Blanas 2002 Blanas 2004
Guttaperka	Gallas-Torreira 2003	Scarano 2007 (+ ZoE sealer)	Scolozzi 2004 (+ Zoe sealer) Fanibunda 1998 (+ Ca (OH) ₂)
Kloroperka		Kozam 1978	
Jodoform	Callskan 1993		
Hydron 1			Pyner 1980

Sinus maxillaris

En penetration av käkhålan (sinus maxillaris) och ett utflöde av materialet kan inträffa på grund av lokala anatomiska förutsättningar och överinstrumentering. Effekten beror på hur medikamenterna eller rotfyllningsmaterialet fördelas och vilken typ av material som används. Fallbeskrivningar av kronisk sinuit (bihåleinflammation) har rapporterats [Dodd, 1984; Yaltirik, 2003]. Där blev patienten helt besvärsfri en vecka efter det att materialöver-

skottet från sinus maxillaris hade avlägsnats kirurgiskt, i kombination med en antibiotikabehandling.

Svampinfektioner orsakade av svamparten *Aspergillus* finns rapporterade i kombination med att rotfyllningsmaterial har penetrerat sinus maxillaris [Horré, 2002; Kaplowitz, 1985; Khongkhunthian, 2001; Kobayashi, 1995; Legent, 1989; Milian, 1998; Tarlowska, 1968]. Legent et al. 1989, rapporterar om 85 fall där 85 procent (n = 72) bedömdes vara orsakade av en penetration av rotfyllningsmaterialet till sinus maxillaris. Det finns också rapporter om att inga negativa effekter uppstod trots en penetration av rotfyllningsmaterialet till sinus maxillaris [Batur, 2008; Engström, 1964; Güneri, 2005; Marais, 1996; Yamaguchi, 2007].

Akuta infektions- och inflammationstillstånd

Endodontiska infektioner med snabbt uppkomna akuta tillstånd, omfattande svullnad, hög feber och hot mot fria luftvägar, har rapporterats [Flynn, 2006]. Munbottensvullnad, svullen tunga och andningsvårigheter med ursprung från en ofullständigt rensad nekrotisk tand har beskrivits [Tuffin, 1989].

I flera rapporter har parestesier och långvariga känselbortfall i nervus mandibularis beskrivits [Giuliani, 2001; Jerjes, 2005; Lambrianidis 1987; Vasilakis 2004].

Akuta tillstånd som en direkt följd av rotbehandlingar är inte vanligt. Green [1998] rapporterar ett fall där patienten, trots antibiotikaproylax, utvecklade endokardit efter en rotbehandling av en överkåkspremolar. Endodontisk överinstrumentering misstänks ha orsakat blodförgiftning [Lee, 1984]. Koch [2006] rapporterar om ett fall där en överkåksmolar rotfylldes med ett stort överskott av Endomethasone, vilket resulterade i en orbitapenetration via sinus maxillaris och de etmoidala utrymmena.

Mer ovanliga infektionstillstånd, möjligen av endodontiskt ursprung, såsom bakteriella endokarditer och abscesser på till exempel hjärnan finns beskrivna.

Mjukvävnadsskador och nekroser

Biverkningar i form av mjukvävnadsskador och nekroser kan bero på inlägg av kalciumhydroxid i pastaform, paraformaldehydinnehållande medel för devitalisering av pulpan och rotkanalsspolningar, framför allt med obuffrad natriumhypoklorit.

De allvarligaste formerna av biverkningar som finns rapporterade är värtillstånd, mjukvävnadssvullnader och vävnadsnekroser [Abrams, 1992; Ahlgren, 2003; De Bruyne, 2000; Di Felice, 1998; Lindgren, 2002; Löst, 1984; Sharma 2008; Tsesis 2006; Tortorici 2007; Özgöz 2004].

Kalciumhydroxid

Kalciumhydroxid är i Sverige ett ofta använt material inom pulpa- och rot-behandlingar. Ämnet har genom sitt höga pH (pH 12) desinficerande egenskaper, det hämmar bakterietillväxten och lämpar sig därmed som en provisorisk rotfyllning. Det ger förutsättningar för hårdvävnadsbildning såväl koronalt vid en pulpaöverkappning som apikalt efter en pulpektomi.

Mycket allvarliga vävnadsnekroser i munslemhinnan, ansiktet och huvudsvålen finns beskrivna efter applikationer av kalciumhydroxidpasta i rotkanaler [Lindgren, 2002; Sharma, 2008]. I bägge rapporterna beskrivs två fall där applikationen till rotkanalen skedde med en injektionsteknik. Pastan kom i kontakt med den angränsande vävnaden genom rotspetsen och kunde därmed spridas ut till blodkärlen. Lokal vävnadsnekros med kommunikation till munhålan har rapporterats från fall där överskottet pressades ut i den omgivande vävnaden [De Bruyne, 2000; Tsesis, 2006]. Överskott till angränsande vävnader har förekommit utan att orsaka komplikationer [De Moor, 2002; Fava, 1993].

Paraformaldehyd

Paraformaldehyd förekommer som ett desinfektionsmedel, som en ingrediens i rotfyllningsmaterial och som ett devitaliseringsmedel för vital pulpa. I den senare tillämpningen används pastan direkt på den exponerade blödande pulpan under någon veckas tid för att uppnå nekros på pulpavävnaden som därefter kan utrymmas smärtfritt.

Det finns en risk för omfattande skador på tandens stödjevävnader, såsom bennekroser, sekvesterbildning och även förlust av en eller flera tänder, om materialet läcker ut via otäta täckförband [Abrams, 1992; Di Felice, 1998; Lost, 1984; Stabholz, 1983; Tortorici, 2007]. Därutöver finns rapporter om att arseniktrioxid kan ge liknande skador [Dumlu, 2007; Smart, 1991; Wang, 2008; Yalcin, 2003; Yavuz, 2008; Özgöz, 2004].

Preparat som innehåller paraformaldehyd eller arseniktrioxid eller som frisätter paraformaldehyd används i en större omfattning i andra länder jämfört med Sverige. Det har under de senaste sju-åtta åren rapporterats skador, liknande de ovan nämnda, vid användning av dessa material [Dumlu, 2007; Tortorici, 2007; Wang, 2008; Yalcin, 2003; Yavuz, 2008; Özgöz, 2004].

Natriumhypoklorit

Natriumhypoklorit (NaOCl) är ett av de vanligaste medlen som används till rotkanalspolningar. I obuffrad form har natriumhypoklorit ett högt pH (pH 11–12) och det betraktas som ett kraftfullt oxidationsmedel. Via oxidering, hydrolys och osmos slår det ospecifikt mot bakterier. Det kan lösa nekrotisk vävnad och därmed bidra till en effektiv rengöring av rotkanalerna, vilket anses som en positiv egenskap.

Natriumhypoklorit har även i låga koncentrationer (1 procent) rapporterats orsaka hemolys, hudulcerationer och nekroser. Risken för detta är större om lösningen injiceras eller på något annat sätt kommer ut i den omgivande

vävnaden. En plötslig smärta och en snabbt expanderande mjukvävnadsvullnad i munnen, läpparna, ansiktet och ögonhålorna är symtom som har rapporterats. Ytterligare symtom som har rapporterats är slemhinneavstötningar, domningar och parestesier samt käkledslåsningar. I tabell 3 redovisas 22 rapporter där de ovanstående symtomen och deras varaktighet (duration) finns beskrivna.

Tabell 3. Litteratursammanställning – allvarliga vävnadsskador relaterade till användning av natriumhypoklorit och skadornas varaktighet (duration)

	KORTVARIGA (2–8 VECKOR)	LÅNGVARIGA (3–6 MÅNADER)	BESTÅENDE
NATRIUMHYPOKLORIT	Baldwin 2009 Becker 1974 Becking 1991 Bowden 2006 Crincoli 2008 Doherty 2009 Gernhardt 2004 Hülsmann 2000 Joffe 1991 Mehra, 2000 Neaverth 1990 Sabala 1989 Serper 2004 Witton 2005	Kavanagh 1998 Linn 1993 Tosti 1996 (2) Witton 2005	Gatot 1991 Hales 2001 Hülsmann 2000 Pelka 2008 Reeh 1989

I de flesta fall är symtomen kortvariga om en behandling sätts in, även om reaktionerna till en början är svåra. Bowden [2006] har rapporterat ett fall där patienten efter en rotkanalspolning av en molar i underkäken utvecklade en livshotande obstruktion av luftvägarna. En svullnad submandibulärt och sublingualt med senare spridning bilateralt och en uttalad hävning av tungan uppstod ett par timmar efter behandlingen. Patienten återhämtade sig efter två dygns intensivvård på sjukhus och var helt symptomfri en månad senare.

I majoriteten av de rapporterade fallen har en full symptomfrihet uppnåtts inom två–åtta veckor. Rapporter finns om en långvarig och ibland bestående parestesi i ansiktsregionen [Pelka, 2008; Gatot, 1991; Reeh, 1989].

Övrigt

Svåra smärtor och utveckling av ansiktsemfysem har rapporterats vid rotkanalspolningar med en kombination av natriumhypoklorit och väteperoxid [Patterson, 1989]. I ett annat fall, efter en rotkanalsspolning med 3-procentig väteperoxid, uppstod ett subkutant emfysem med efterföljande andningsvårigheter på grund av tryck runt lungorna [Nahlieli, 1991].

4. In vitro-studier och cytotoxikologi

Endodontiska material

Till endodontiska material (material som används för rotbehandling) räknas i denna rapport kärnmaterial, sealers, retrograda rotfyllningsmaterial och temporära rotkanalsinlägg. Inom tandvården används i dag ett stort antal material som varierar i sammansättning och har olika mekaniska och biologiska egenskaper. Mängden specialiserade dentala material som introduceras på marknaden ökar successivt [Bergman, 2000; Rubel *et al.*, 2004]. Dentala material regleras av direktivet 93/42/EEG om medicintekniska produkter.

Biokompatibiliteten hos endodontiska material bör vara hög. In vitro- och in vivo-tester kan genomföras för att evaluera biokompatibiliteten av olika material [Wennberg 1980]. Materialet ska inte orsaka något inflammatoriskt svar eftersom detta kan leda till irritation, smärta och/eller vävnadsnekros. Den slutliga rotfyllningen utgör en försegling av apex med ett kärnmaterial och en sealer, och denna ska vara tät.

Endodontiska material kommer i direktkontakt med den periapikala vävnaden. Kontaktytan mot den omgivande vävnaden är större vid överinstrumentering och överfyllda rotkanaler samt vid rotöppna tänder [Dahl, 2005]. Vidare kan lösliga substanser från sealers och kärnmaterial nå de omgivande vävnaderna genom foramen, sidokanaler och dentinkanaler.

In vitro-studier av endodontiska material

Vid granskningen har de studerade materialen grupperats enligt tabell 4.

Tabell 4. Indelning av sealertyper

Sealertyp	Varumärkesnamn (exempel)
CaOH-baserad	Sealapex, Apexit (salicylatbaserad), CRCS, Acroseal
ZnO-eugenol	Tubliseal, super EBA, Canals, Procosol, Pulp Canal Sealer
ZnO-eugenol med paraformaldehyd	N2, Endomethasone
Epoxyresinbaserad	AH 26, AH plus, TopSeal
Metakrylatbaserad	EndoRez, Epiphany
Silikonbaserad	RoekoSeal
Polyvinylbaserad	Diaket
Glasjonombaserad	Ketac Endo
Mineral trioxide aggregate	MTA Angulus, MTA ProRoot

Generella aspekter, cytotoxicitet

In vitro-studier av dentala material utgör en viktig komponent i den sammantagna värderingen av materialets lämplighet, och här avses särskilt materialens biokompatibilitet. Genom in vitro-studier (studier på cellkulturer) kan antalet övriga faktorer minimeras, vilket gör det möjligt att identifiera

egenskaper och effekter som är svåra att säkra i kliniska studier [Dahl, 2005; Geurtsen, 2001].

För en översikt om bland annat endodontiska materials biokompatibilitet och cytotoxicitet, se artiklar av Geurtsen [Geurtsen och Leyhausen, 1997; Geurtsen, 2001] och Dahl [Dahl, 2005] Se även KDM-dokumentet av Ørstavik [Ørstavik, 2008].

Flera variabler gör att cytotoxicitetsstudier (in vitro-studier) är svåra att jämföra, till exempel följande:

1. Testen kan gälla extrakt från sealers eller fasta provkroppar (direkt eller indirekt kontakt med cellerna).
2. Testen kan gälla färskt eller härdat material.
3. Cytotoxiciteten studeras under olika lång tid, från akut toxicitet till kronisk.
4. Olika celltyper används: permanenta cellinjer (typ och ursprung kan vara allt från hepatocyter, osteoblastliknande cellinje till musfibroblaster), primära cellkulturer av pulpaceller från djur och humana orala fibroblaster.
5. Olika testmetoder och utfallsvariabler/endpoints används: vitalitet och cellproliferation med utfallsvariabler såsom morfologi, inkorporering av Cr^{51} , SDH-frisättning, DNA-syntes, proteinsyntes och mitokondriell funktion (MTT).
6. In vitro-system används också för studier av immunotoxicitet, mutagenicitet och genotoxicitet.

Läckage av lösliga substanser från endodontiska material respektive direktkontakt med periapikala vävnader kan motivera olika typer av test enligt punkt 1. Materialens löslighet har betydelse för utfallet vid in vitro-test av extrakt, och den kan variera både med val av extraktionsmedium och sealer-typ (varumärke). Punkt 2 och 3 återspeglar behovet av att särskilja initiala och kroniska effekter.

Generellt gäller att färsk material är mer cytotoxiska. Punkt 4 och 5 medför att metodernas specificitet och känslighet kan variera avsevärt. Punkt 6 belyser att det kan vara önskvärt att studera mer specifika effekter, såsom interaktion med immunsystemet eller interaktion med DNA.

På grund av den stora variationen i studiernas design är det mycket svårt att på ett systematiskt sätt jämföra resultaten från studier av cytotoxicitet när det gäller endodontiska material.

Endodontiska sealers cytotoxicitet

Kalciumhydroxidbaserade sealers

Kalciumhydroxid (CaOH) har vid upplösning ett högt pH, men lösligheten varierar beroende av de övriga ingående komponenterna i sealern.

Salicylatbaserad CaOH (Sealapex och Apexit) uppvisar en låg toxicitet [Bratel et al., 1998; Huang et al., 2002a; Huang et al., 2002b; Schwarze et

al., 2002a; Schwarze et al., 2002b] eller en måttlig toxicitet vid test av extrakt (Al-Awadhi et al., 2004; Camps och About, 2003; Eldeniz et al., 2007; Geurtsen et al., 1998; Huang et al., 2004).

Cytotoxiciteten är också låg till måttlig vid test av material som kommer i direkt eller indirekt kontakt med celler [Briseno och Willershausen, 1992; Chang et al., 2010; Miletic et al., 2000; Takahara et al., 1990; Vajrabhaya och Sithisarn, 1997]. Färska material har högre cytotoxicitet än härdade [Huang et al., 2004] och i ett arbete var Sealapex mer cytotoxiskt än Apexit [Geurtsen et al., 1998].

För CaOH-innehållande sealers med andra tillsatser (CRCS: eugenol; Acroseal: metylenamin) har ett mindre antal studier identifierats. I ett av dessa uppvisar Acroseal högst cytotoxicitet och också indikationer för en genotoxisk potential [Camargo et al., 2009], i ett annat har Acroseal en jämförbar cytotoxicitet med sealers av en metakrylatbas och CaOH-salicylatbas [Eldeniz et al., 2007]. CRCS orsakar en måttlig till låg toxicitet som är jämförbar med sealers med en CaOH-salicylatbas [Briseno och Willershausen, 1992] och i ett annat arbete en måttlig cytotoxicitet som är jämförbar med en ZnOE-sealer [Arenholt-Bindslev och Horsted-Bindslev, 1989] och en epoxiresinbaserad sealer [Ersev et al., 1999].

Sammanfattningsvis uppvisar kalciumhydroxid-salicylatbaserade sealers en låg till måttlig cytotoxicitet.

Zinkoxid-eugenolbaserade sealers

Zinkoxid-eugenolbaserade sealers (ZnOE) anses ha cytotoxisk potential på grund av innehållet av eugenol och zinkoxid. Utfallet i in vitro-test varierar och ingen tydlig trend kan utläsas jämfört med andra sealertyper.

ZnOE-extrakt är generellt mer cytotoxiska än CaOH-salicylatsealers [Al-Awadhi et al., 2004; Bratel et al., 1998; Huang et al., 2002b; Huang et al., 2004], och vid test av material som kommer i direkt eller indirekt kontakt med celler är cytotoxiciteten jämförbar med CaOH-salicylatsealers [Chang et al., 2010; Takahara et al., 1990]. ZnOE-extrakt är påvisade som mindre cytotoxiska än epoxiresinbaserade sealers [Bratel et al., 1998; Ersev et al., 1999; Gerosa et al., 1995; Huang et al., 2002b; Huang et al., 2008; Huang et al., 2009; Huang et al., 2004], eller har samma nivå som sådana [Tai et al., 2002].

Vid test av material som kommer i direkt eller indirekt kontakt med celler är cytotoxiciteten för ZnOE jämförbar med epoxiresinbaserade sealers [Bouillaguet et al., 2004; Safavi et al., 1989; Vajrabhaya och Sithisarn, 1997], men en större toxicitet påvisas av Pinna [Pinna et al., 2008] och en lägre cytotoxicitet av Takahara [Takahara et al., 1990].

I en jämförelse av Canals med Canals-N (innehåller inte eugenol) var Canals mer cytotoxiskt, särskilt initialt [Araki et al., 1994; Chang et al., 2010].

Sammanfattningsvis uppvisar Zinkoxid-eugenolbaserade sealers en låg till måttlig cytotoxicitet, men den är ofta högre än i CaOH-salicylatsealers.

Zinkoxid-eugenolbaserade sealers med paraformaldehyd

Sealers som innehåller paraformaldehyd (Endomethasone och N2) har en cytotoxisk potential, och det är primärt formaldehyd som anses vara orsa-

ken. Mängden formaldehyd som frigörs från dessa sealers är väsentligt högre jämfört med epoxybaserade sealers [Spangberg et al., 1993].

Vid test av extrakt från färskt eller härdade material har dessa material större cytotoxicitet än jämförelsematerialen i flertalet artiklar [Correa et al., 2009; Ersev et al., 1999; Geurtsen et al., 1998; Huang et al., 2009; Murphy, 1985; Schwarze et al., 2002a; Schwarze et al., 2002b; Tai et al., 2001]. I ett mindre antal artiklar är Endomethasone och/eller N2 inte det mest cytotoxiska av de testade materialen [Gerosa et al., 1995; Huang et al., 2008; Souza et al., 2006; Valois och Azevedo, 2008].

Endast ett par studier har återfunnits där denna typ av sealer testas i direkt eller indirekt kontakt med cellerna [Arenholt-Bindslev och Horsted-Bindslev, 1989; Vajrabhaya and Sithisarn, 1997]. I artikeln av Vajrabhaya var skillnaden i cytotoxicitet inte signifikant mellan paraformaldehydinnehållande ZnOE (Endomethasone) och övriga ZnOE, medan Arenholt-Bindslev et al visade att paraformaldehydinnehållande ZnOE (N2) var betydligt mer cytotoxisk än andra sealers, inklusive ordinärt ZnOE.

Sammanfattningsvis uppvisar Sealers som innehåller paraformaldehyd generellt en hög cytotoxicitet.

Epoxiresinbaserade sealers

Epoxiresinbaserade sealers av äldre typ frisätter formaldehyd vid polymerisering men nivåerna är betydligt lägre än från paraformaldehydinnehållande sealers, till exempel N2 [Spangberg et al., 1993]. Vidare har de ingående bisfenol-A-diglycidyleterderivaten ansetts kunna vara orsaken till toxiciteten. Studier på epoxiresinbaserade sealers visar en varierande cytotoxicitet, från låg till hög.

Vid jämförelser av nyare och äldre typer av epoxiresinbaserade sealers, oavsett testmetod, är nyare material (AH Plus) oftast mindre cytotoxiska än äldre versioner (AH 26) [Azar et al., 2000; Huang et al., 2002b; Huang et al., 2000; Hunag et al., 2001; Pulgar et al., 2002; Tai et al., 2002]. En likvärdig cytotoxicitet [Cohen et al., 2000] och större cytotoxicitet för AH Plus än för AH 26 har också påvisats [Miletic et al., 2000].

När extrakt av epoxiresinbaserade sealers jämförs med CaOH-salicylat har epoxiresinbaserade sealers visats vara mer cytotoxiska, särskilt då färskt material testas [Bratel et al., 1998; Schwarze et al., 2002a] men cytotoxiciteten är mindre uttalad vid extrakt av härdade material [Camps och About, 2003; Eldeniz et al., 2007; Schwarze et al., 2002b].

Vid test av material som kommer i direkt eller indirekt kontakt med celler eller material är cytotoxiciteten för epoxiresinbaserade sealers densamma som för CaOH-salicylatbaserade [Chang et al., 2010; Vajrabhaya och Sithisarn, 1997] eller större [Miletic et al., 2000; Takahara et al., 1990].

När extrakt av epoxiresinbaserade sealers jämförs med ZnOE-sealers är epoxiresinbaserade sealers ofta mer cytotoxiska, särskilt med extrakt av AH 26 [Bratel et al., 1998; Ersev et al., 1999; Huang et al., 2002b; Huang et al., 2008; Huang et al., 2009; Tai et al., 2002]. Det finns relativt få studier där material som kommer i direkt eller indirekt kontakt med celler och material har studerats.

Sammanfattningsvis uppvisar epoxiresinbaserade sealers en varierande cytotoxicitet. AH Plus är ofta mindre cytotoxisk än AH 26. Jämfört med

CaOH-salicylat och ZnOE-sealer är cytotoxiciteten ofta högre för epoxiresinbaserade sealers.

Metakrylatbaserade sealers

Primärt är det restmonomerer som anses ge den cytotoxiska potentialen. Färska material har i studier visats ha en måttlig till hög cytotoxicitet [Al-Hiyasat et al., 2010; Eldeniz et al., 2007; Lodiene et al., 2008] och vara både mer cytotoxiska än epoxiresinbaserade material [Al-Hiyasat et al., 2010; Lodiene et al., 2008] eller mindre cytotoxiska [Merdad et al., 2007].

I härdat tillstånd är cytotoxiciteten lägre [Brzovic et al., 2009; Camargo et al., 2009; Merdad et al., 2007].

Sammanfattningsvis uppvisar metakrylatbaserade sealers en måttlig cytotoxicitet som är jämförbar med epoxiresinbaserade sealers.

Silikonbaserade sealers

Silikonbaserade sealers uppvisar låg eller ingen cytotoxicitet oavsett testmetoden [Al-Awadhi et al., 2004; Bouillaguet et al., 2004; Brzovic et al., 2009; Eldeniz et al., 2007; Lodiene et al., 2008; Miletic et al., 2005; Oztan et al., 2003; Schwarze et al., 2002b].

Extrakt av silikonbaserade sealers uppvisade en lägre cytotoxicitet än extrakt av CaOH-salicylatsealers [Al-Awadhi et al., 2004; Eldeniz et al., 2007] eller ingen cytotoxicitet [Schwarze et al., 2002b].

Sammanfattningsvis uppvisar silikonbaserade sealers en låg cytotoxicitet.

Övriga, inklusive polyvinylbaserade sealers, glasjonombaserade och MTA (Mineraltrioxidaggregat)

Cytotoxicitetsstudier på polyvinylbaserade sealers är mindre vanligt förekommande. I de studier som har identifierats bedöms cytotoxiciteten generellt vara måttlig [Brzovic et al., 2009; Gorduysus et al., 2007; Miletic et al., 2000; Takahara et al., 1990] men den är större än för CaOH-salicylatbaserade sealers [Miletic et al., 2000; Takahara et al., 1990]. Cytotoxiciteten är på samma nivå som för en ZnOE-sealer [Brzovic et al., 2009] eller större [Spangberg, 1981; Takahara et al., 1990].

Även cytotoxicitetsstudier på glasjonombaserade sealers är mindre vanligt förekommande och cytotoxiciteten bedöms generellt vara låg till måttlig. Glasjonombaserade sealers hade högre cytotoxicitet än CaOH-salicylatbaserade sealers när det gällde färska material [Schwarze et al., 2002a], medan den i härdade material var densamma som för silikonbaserade sealers [Schwarze et al., 2002b], och lägre än för ZnOE [Ersev et al., 1999]. I förhållande till epoxiresinbaserade sealers är enligt olika studier cytotoxiciteten högre [Schwarze et al., 2002a], densamma [Schwarze et al., 2002b] och lägre [Ersev et al., 1999].

MTA förekommer i något fler studier. Materialet används främst för rotperforationer och vid retrograda rotfyllningar. Generellt är cytotoxiciteten låg [de Menezes et al., 2009; Gandolfi et al., 2008a; Gandolfi et al., 2008b; Gorduysus et al., 2007; Keiser et al., 2000; Souza et al., 2006; Torabinejad et al., 1995].

Sammanfattningsvis uppvisar polyvinylbaserade och glasjonombaserade sealers en måttlig cytotoxicitet och MTA en låg cytotoxicitet.

Genotoxicitet och mutagenicitet

En genotoxisk eller mutagen substans reagerar med DNA. I den yttersta förlängningen kan substansen orsaka genetiska sjukdomar såsom cancer eller, genom skador på könscellerna, få effekter på avkomman. En serie av olika test kan utföras och det finns ett antal mer eller mindre standardiserade testmetoder att tillgå.

Test kan utföras på bakterier (Ames test och umu-test), på bananflugor (*Drosophila*), på cellinjer och på humana perifera lymfocyter. Utfallsvariabeln kan exempelvis vara mutationer, kromosomaberrationer eller DNA-skador. I ISO-standarderna anges att minst två av testmetoderna ska inbegripa däggdjursceller. Det är viktigt att koncentrationen av ämnet som testas är under den koncentration som ger en toxisk effekt [Dahl, 2005].

Endodontiska sealers mutagenicitet och genotoxicitet

Det är framför allt sealers som innehåller paraformaldehyd och epoxiresinbaserade sealers som har studerats, och de substanser som associeras med genotoxicitet är formaldehyd och bisfenol-A-diglycidyleter.

Den sealertyp som frigör mest formaldehyd är paraformaldehydinnehållande sealers, men resultaten beträffande mutagenicitet och genotoxicitet är inte entydiga. Formaldehyd är carcinogen i djurförsök och sannolikt cancerframkallande för människor [Barregård and Sällsten, 2004]. Exponeringen för formaldehyd via endodontiska sealers är låg jämfört med annan exponering.

Formaldehyd har visats vara mutagent i bakterietest, men inte Endomethasone [Ørstavik och Hongslo, 1985]. AH 26 och Vitrebond gav ett positivt utslag i tre av tre testmetoder och N2 gav ett svagt positivt utfall i två av tre test [Heil et al., 1996]. AH 26 var svagt mutagent i Ames test men inte Endomethasone eller SPAD [Ersev et al., 1999].

Däremot inducerade N2, Endomethasone och AH 26 protooncogener i en osteoblastcellinje [Huang et al., 2002a] och N2, AH 26 och AH Plus inducerade DNA-skador på en fibroblastcellinje i en studie av Tai m fl [Tai et al., 2002]. Schweikl och medarbetare [Schweikl et al., 1995], visade i ett mutationstest utfört på däggdjursceller ”mammalian cell mutation test”, att AH 26 i ett ohärdat tillstånd har mutagena egenskaper, men däremot inte härdade material. Därutöver visade varken AH 26 eller AH Plus någon mutagenicitet på humana perifera lymfocyter i ett arbete av Miletic m fl [Miletic et al., 2003], och AH Plus visade inga tecken på mutagenicitet eller genotoxicitet vid olika tester i en studie av Leyhausen [Leyhausen et al., 1999].

Polyvinylbaserade sealers och ZnOE-sealers har visats kunna ge en svag genotoxisk aktivitet på humana perifera lymfocyter [Brzovic et al., 2009], liksom CaOH-baserade sealers (Acroseal), epoxiresinbaserade och metakrylatbaserade sealers [Camargo et al., 2009].

Sammanfattningsvis kan nämnas att Sealers som innehåller paraformaldehyd och epoxiresinbaserade sealers (AH 26), i vissa studier har påvisats

ha mutagena och/eller genotoxiska egenskaper, men motsatsen finns också redovisad. Övriga sealers genotoxiska egenskaper har studerats i mycket liten omfattning.

Bilaga 1. Dokumentation av informationssökning

Pubmed 100223			
Biverkningar av rotfyllningsmaterial – reviderad sökning			
Sökning gjord av Hanna Olofsson, Mariana Blixt och Anders Berglund			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		dental pulp capping[MeSH] OR formaldehyde/adverse effects[MAJR] OR calcium hydroxide/toxicity[MAJR] OR Eugenol/adverse effects[MAJR] OR camphorated phenol[Substance Name] OR Super EBA [Substance Name] OR mineral trioxide aggregate [Substance Name] OR IRM cement [Substance Name] OR Zinc Oxide-Eugenol Cement[MeSH] OR Resin Cements[MeSH] OR Gutta-Percha[MeSH] ¹	12 638
2.		(endodontic cement*[tiab] OR Sargenti[tiab] OR RC2B[tiab] OR RC2W[tiab] OR root-end filling[tiab] OR retrograde root filling[tiab] OR OR Endomethasone[tiab] OR N2[tiab] OR retrograde filling[tiab])	16 988
3.		1 OR 2	29338
4.		Paresthesia[MAJR] OR Hypersensitivity[MeSH:NoExp] OR Occupational Diseases[MeSH] OR Eczema [MeSH] OR Dermatitis, Allergic Contact[MeSH] OR Asthma[MeSH] OR Conjunctivitis, Allergic/chemically induced[MeSH] OR Cross Reactions [MeSH] OR Hand Dermatoses[MeSH] OR Skin Diseases[MeSH] OR Lichen Planus, Oral[MeSH] OR Patch Tests[MeSH] OR Urticaria[MeSH] OR Dental Pulp/adverse effects[MeSH] OR Skin Tests[MeSH] OR Cytotoxicity Tests, Immunologic[MeSH] OR Dermatitis, Contact/etiology[MeSH]	931 016
5.		(side effect*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR occupational effect*[tiab] OR adverse reaction*[tiab] OR dermatitis[tiab] OR Eczema[tiab] OR skin disease[tiab] OR cross-reaction*[tiab] OR toxic reaction[tiab] OR toxicity[tiab] OR allergy[tiab] OR Allergen test*[tiab] OR allergic[ti] OR hypersensitivity[ti] OR paresthesia[ti] OR chronic pain[ti])	516 293
6.		4 OR 5	1 339 858
7.		Dentistry[MeSH]	292 186
8.		3 AND 6 AND 7	183

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed).

FT = Fritextterm/er.

¹ Denna sökning uppdaterades för att även fånga upp de studier som SBU har hittat vid litteratursökningar. SBU använde MAJR i stället för MESH.

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]).

Tiab = söker i title- och abstractfälten.

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts.

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln).

Referenser

- Abrams H, Cunningham CJ, Lee SB. Periodontal changes following coronal/root perforation and formocresol pulpotomy. *J Endod* 1992;18(8):399–402.
- Ahlgren FK, Johannessen AC, Hellem S. Displaced calcium hydroxide paste causing inferior alveolar nerve paraesthesia: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96(6):734–7.
- Al-Awadhi S, Spears R, Gutmann JL, Opperman LA. Cultured primary osteoblast viability and apoptosis in the presence of root canal sealers. *J Endod* 2004;30(7):527–33.
- Al-Hiyasat AS, Tayyar M, Darmani H. Cytotoxicity evaluation of various resin based root canal sealers. *Int Endod J* 2010;43(2):148–53.
- Allard KU. Paraesthesia--a consequence of a controversial root-filling material? A case report. *Int Endod J* 1986;19(4):205–8.
- Amin OM. On the diagnosis and management of neurocutaneous syndrome, a toxicity disorder from dental sealants. *J Calif Dent Assoc* 2004;32(9):657–63.
- Araki K, Suda H, Spangberg LS. Indirect longitudinal cytotoxicity of root canal sealers on L929 cells and human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod* 1994;20(2):67–70.
- Arenholt-Bindslev D, Horsted-Bindslev P. A simple model for evaluating relative toxicity of root filling materials in cultures of human oral fibroblasts. *Endod Dent Traumatol* 1989;5(5):219–26.
- Asrari M, Lobner D. In vitro neurotoxic evaluation of root-end-filling materials. *J Endod* 2003;29(11):743–6.
- Azar NG, Heidari M, Bahrami ZS, Shokri F. In vitro cytotoxicity of a new epoxy resin root canal sealer. *J Endod* 2000;26(8):462–5.
- Baldwin VE, Jarad FD, Balmer C, Mair LH. Inadvertent injection of sodium hypochlorite into the periradicular tissues during root canal treatment. *Dent Update* 2009;36(1):14–6, 19.
- Barkhordar RA, Nguyen NT. Paresthesia of the mental nerve after over-extension with AH26 and gutta-percha: report of case. *J Am Dent Assoc* 1985;110(2):202–3.
- Barkin ME, Boyd JP, Cohen S. Acute allergic reaction to eugenol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57(4):441–2.
- Barregård L, Sällsten G. Formaldehyd. En kunskapssammanställning och riskbedömning. Report No. 5399. Stockholm: Naturvårdsverket; 2004. <http://www.naturvardsverket.se/Documents/publikationer/620-5399-X.pdf>

- Batur YB, Ersev H. Five-year follow-up of a root canal filling material in the maxillary sinus: a case report, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(4):e54–6.
- Becker GL, Cogen S, Borer R. The sequelae of accidentally injecting sodium hypochlorite beyond root apex. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;38(4):633–8.
- Becking AG. Complications in the use of sodium hypochlorite during endodontic treatment. Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71(3):346–8.
- Bergman M. Side effects of dental materials reported in Scandinavian countries. *Dent Mater J* 2000;19(1):1–9.
- Blanas N, Kienle F, Sandor GK. Injury to the inferior alveolar nerve due to thermoplastic gutta percha. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(5):574–6.
- Blanas N, Kienle F, Sandor GK. Inferior alveolar nerve injury caused by thermoplastic gutta-percha overextension. *J Can Dent Assoc* 2004;70(6):384–7.
- Bouillaguet S, Wataha JC, Lockwood PE, Galgano C, Golay A, Krejci I. Cytotoxicity and sealing properties of four classes of endodontic sealers evaluated by succinic dehydrogenase activity and confocal laser scanning microscopy. *Eur J Oral Sci* 2004;112(2):182–7.
- Bowden JR, Ethunandan M, Brennan PA. Life-threatening airway obstruction secondary to hypochlorite extrusion during root canal treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2006;101(3):402–4.
- Boxer MB, Grammer LC, Orfan N. Gutta-percha allergy in a health care worker with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(5):943–4.
- Bratel J, Jontell M, Dahlgren U, Bergenholtz G. Effects of root canal sealers on immunocompetent cells in vitro and in vivo. *Int Endod J* 1998;31(3):178–88.
- Briseno BM, Willershausen B. Root canal sealer cytotoxicity with human gingival Fibroblasts. III. Calcium hydroxide-based sealers. *J Endod* 1992;18(3):110–113.
- Braun JJ, Zana H, Purohit A, Valfrey J, Scherer P, Haikel Y, et al. Anaphylactic reactions to formaldehyde in root canal sealant after endodontic treatment: four cases of anaphylactic shock and three of generalized urticaria. *Allergy* 2003;58(11):1210–5.
- Briseno BM, Willershausen B. Root canal sealer cytotoxicity with human gingival Fibroblasts. III. Calcium hydroxide-based sealers. *J Endod* 1992;18(3):110–3.
- Brkic A, Gürkan-Köseoglu, Olgac V. Surgical approach to iatrogenic complications of endodontic therapy: A report of 2 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(5):e50–3.
- Bruze M. Systemically induced contact dermatitis from dental rosin. *Scand J Dent Res* 1994;102(6):376–8.

- Brzovic V, Miletic I, Zeljezic D, Mladinic M, Kasuba V, Ramic S, et al. In vitro genotoxicity of root canal sealers. *Int Endod J* 2009;42(3):253–63.
- Callskan MK, Piskin B. Internal resorption occurring after accidental extrusion of iodoform paste into the mandibular canal. *Endod Dent Traumatol* 1993;9(2):81–4.
- Caliskan MK, Türkün M, Alper S. Allergy to sodium hypochlorite during root canal therapy: a case report. *Int Endod J* 1994;27(3):163–7.
- Camargo CH, Camargo SE, Valera MC, Hiller KA, Schmalz G, Schweikl H. The induction of cytotoxicity, oxidative stress, and genotoxicity by root canal sealers in mammalian cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(6):952–60.
- Camps J, About I. Cytotoxicity testing of endodontic sealers: a new method. *J Endod* 2003;29(9):583–6.
- Chang MC, Lin LD, Chen YJ, Tsai YL, Cheng YA, Kuo CS, et al. Comparative cytotoxicity of five root canal sealers on cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Int Endod J* 2010;43(3):251–7.
- Chin SM, Ferguson JW, Bajurnows T. Latex allergy in dentistry. Review and report of case presenting as a serious reaction to latex dental dam. *Aust Dent J* 2004;49(3):146–8.
- Cohen BI, Pagnillo MK, Musikant BL, Deutsch AS. An in vitro study of the cytotoxicity of two root canal sealers. *J Endod* 2000;26(4):228–9.
- Correa GT, Veranio GA, Silva LE, Hirata Jr R, Coil JM, Scelza MF. Cytotoxicity evaluation of two root canal sealers and a commercial calcium hydroxide paste on THP1 cell line by Trypan Blue assay. *J Appl Oral Sci* 2009;17(5):457–61.
- Crincoli V, Scivetti M, Di Bisceglie MB, Pilolli GP, Favia G. Unusual case of adverse reaction in the use of sodium hypochlorite during endodontic treatment: a case report. *Quintessence Int* 2008;39(2):e70–3.
- Dahl JE. Toxicity of endodontic filling materials. *Endodontic topics* 2005;12(1):39–43.
- de Andrade ED, Ranali J, Volpato MC, de Oliveira MM. Allergic reaction after rubber dam placement. *J Endod* 2000;26(3):182–3.
- De Bruyne MA, De Moor RJ, Raes FM. Necrosis of the gingiva caused by calcium hydroxide: a case report. *Int Endod J* 2000;33(1):67–71.
- de Menezes JV, Takamori ER, Bijella MF, Granjeiro JM. In vitro toxicity of MTA compared with other primary teeth pulpotomy agents. *J Clin Pediatr Dent* 2009;33(3):217–21.
- De Moor RJ, De Witte AM. Periapical lesions accidentally filled with calcium hydroxide. *Int Endod J* 2002;35(11):946–58.
- Dempf R, Hausamen, JE. Lesions of the inferior alveolar nerve arising from endodontic treatment. *Aust Endod J* 2000;26(2):67–71.
- Di Felice R, Lombardi T. Gingival and mandibular bone necrosis caused

- by a paraformaldehyde-containing paste. *Endod Dent Traumatol* 1998;14(4):196–8.
- Dodd RB, Dodds RN, Hocomb JB. An endodontically induced maxillary sinusitis. *J Endod* 1984;10(10):504–6.
- Doherty MA, Thomas MB, Dummer PM. Sodium hypochlorite accident - a complication of poor access cavity design. *Dent Update* 2009;36(1):7–8, 10–12.
- Dumlu A, Yalcinkaya S, Olgac V, Guvercin M. Osteomyelitis due to arsenic trioxide use for tooth devitalization. *Int Endod J* 2007;40(4):317–22.
- Ebner H, Kraft D. Formaldehyde-induced anaphylaxis after dental treatment? *Contact Dermatitis* 1991;24(4):307–9.
- Ehrman EH. Root canal treatment with N2. *Austr Dent J* 1963;8(5):434–8.
- Ektefaie MR, David HT, Poh CF. Surgical resolution of chronic tissue irritation caused by extruded endodontic filling material. *J Can Dent Assoc* 2005;71(7):487–90.
- el Sayed F, Seite-Bellezza D, Sans B, Bayle-Lebey P, Marguery MC, Bazex J. Contact urticaria from formaldehyde in a root-canal dental paste. *Contact Dermatitis* 1995;33(5):353.
- Eldeniz AU, Mustafa K, Ørstavik D, Dahl JE. Cytotoxicity of new resin-, calcium hydroxide- and silicone-based root canal sealers on fibroblasts derived from human gingiva and L929 cell lines. *Int Endod J* 2007;40(5):329–37.
- Engström B, Ericsson S. Roentgenological- clinical follow up study of perforations of the maxillary sinus via root canals. *Odontol Revy* 1964;15:404–13.
- Erisen R, Yücel, Küçükay. Endomethasone root canal filling material in the mandibular canal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68(3):343–5.
- Ersev H, Schmalz G, Bayirli G, Schweikl H. Cytotoxic and mutagenic potencies of various root canal filling materials in eukaryotic and prokaryotic cells in vitro. *J Endod* 1999;25(5):359–63.
- Evans AW. Removal of endodontic paste from the inferior alveolar nerve by sagittal splitting of the mandible. *Br Dent J* 1988;164(1):18–20.
- Fanibunda KB. Adverse response to Endodontic Material Containing Paraformaldehyde. *Br Dent J* 1984;157(7):231–5.
- Fanibunda K, Whitworth J, Steele J. The management of thermomechanically compacted gutta percha extrusion in the inferior dental canal. *Br Dent J* 1998;184(7):330–2.
- Fava LR. Calcium hydroxide paste in the maxillary sinus: a case report. *Int Endod J* 1993;26(5):306–10.
- Fehr B, Huwyler T, Wuthrich B. Formaldehyde and paraformaldehyde allergy. Allergic reactions to formaldehyde and paraformaldehyde after tooth root treatments. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1992;102(1):94–7.

- Flynn TR, Shanti RM, Levi MH, Adamo AK, Karut RA, Trieger N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(7):1093–103.
- Forman PC. Adverse tissue reaction following the use of SPAD. *Int Endod J* 1982;15(4):184–7.
- Forman GH, Ord RA. Allergic endodontic angio-oedema in response to periapical endomethasone. *Br Dent J* 1986;160(10):348–50.
- Forman GH, Rood JP. Successful retrieval of endodontic material from the inferior alveolar nerve. *J Dent* 1977;5(1):47–50.
- Gallas-Torreira MM, Reboiras-Lopez MD, Garcia-Garcia A, Gandara-Rey J. Mandibular nerve paresthesia caused by endodontic treatment. *Med Oral* 2003;8(4):299–303.
- Gandolfi MG, Pagani S, Perut F, Ciapetti G, Baldini N, Mongiorgi R, et al). Innovative silicate-based cements for endodontics: a study of osteoblast-like cell response. *J Biomed Mater Res A* 2008;87(2):477–86.
- Gandolfi MG, Perut F, Ciapetti G, Mongiorgi R, Prati C. New Portland cement-based materials for endodontics mixed with articaine solution: a study of cellular response. *J Endod* 2008;34(1):39–44.
- Gatot A, Tovi F. Prednisone treatment for injury and compression of inferior alveolar nerve: report of a case of anesthesia following endodontic overfilling. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62(6):704–6.
- Gatot A, Arbelle J, Leibermann M, Yanai-Inbar I. Effects of sodium hypochlorite on soft tissues after its inadvertent injection beyond the root apex. *J Endod* 1991;17(11):573–4.
- Gazelius B, Olgart L, Wrangsjö K. Unexpected symptoms to root filling with gutta-percha. A case report. *Int Endod J* 1986;19(4):202–4.
- Gernhardt CR, Eppendorf K, Kozlowski A, Brandt M. Toxicity of concentrated sodium hypochlorite used as an endodontic irrigant. *Int Endod J* 2004;37(4):272–80.
- Gerosa R, Menegazzi G, Borin M, Cavalleri G. Cytotoxicity evaluation of six root canal sealers. *J Endod* 1995;21(9):446–8.
- Geurtsen W, Leyhausen G. Biological aspects of root canal filling materials--histocompatibility, cytotoxicity, and mutagenicity. *Clin Oral Investig* 1997;1(1):5–11.
- Geurtsen W, Leinenbach F, Krage T, Leyhausen G. Cytotoxicity of four root canal sealers in permanent 3T3 cells and primary human periodontal ligament fibroblast cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(5):592–7.
- Geurtsen W. Biocompatibility of root canal filling materials. *Aust Endod J* 2001;27(1):12–21.
- Giuliani M, Lajolo C, Deli G, Silveri C. Inferior alveolar nerve paresthesia caused by endodontic pathosis: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(6):670–

4.

Gorduysus M, Avcu N, Gorduysus O, Pekel A, Baran Y, Avcu F, et al. Cytotoxic effects of four different endodontic materials in human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod* 2007;33(12):1450–4.

Grade AC, Martens BP. Chronic urticaria due to dental eugenol. *Dermatologica* 1989;178(4):217–20.

Green JG, Haisch L. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis failure following an endodontic procedure. *Gen Dent* 1988;36(2):131–3.

Gumru OZ, Yalcin S. Surgical treatment of paresthesia following over-extension of root canal filling material: a case report. *J Nihon Univ Sch Dent* 1991;33(1):49–53.

Güneri P, Kaya A, Caliskan MK. Antroliths: survey of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(4):517–21.

Haikel Y, Braun JJ, Zana H, Boukari A, de Blay F, Pauli G. Anaphylactic shock during endodontic treatment due to allergy to formaldehyde in a root canal sealant. *J Endod* 2000;26(9):529–31.

Hales JJ, Jackson CR, Everett AP, Moore SH. Treatment protocol for the management of a sodium hypochlorite accident during endodontic therapy. *Gen Dent* 2001;49(3):278–81.

Hauman CH, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 2. Root-canal-filling materials. *Int Endod J* 2003;36(3):147–60.

Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Leyhausen G, Geurtsen W. Genotoxicity of dental materials. *Mutat Res* 1996;368(3–4):181–94.

Horre R, Schumacher G, Marklein G, Kromer B, Wardelmann E, Gilges S, De Hoog GS, et al. Case Report. Maxillary sinus infection due to *Emmericella nidulans*. *Mycoses* 2002;45(9–10):402–5.

Huang FM, Hsieh YS, Tai KW, Chou MY, Chang YC. Induction of c-fos and c-jun protooncogenes expression by formaldehyde-releasing and epoxy resin-based root-canal sealers in human osteoblastic cells. *J Biomed Mater Res* 2002;59(3):460–5.

Huang FM, Tai KW, Chou MY, Chang YC. Cytotoxicity of resin-, zinc oxide-eugenol-, and calcium hydroxide-based root canal sealers on human periodontal ligament cells and permanent V79 cells. *Int Endod J* 2002;35(2):153–8.

Huang FM, Yang SF, Chang YC. Up-regulation of gelatinases and tissue type plasminogen activator by root canal sealers in human osteoblastic cells. *J Endod* 2008;34(3):291–4.

Huang FM, Lee SS, Yang SF, Chang YC. Up-regulation of receptor activator nuclear factor-kappaB ligand expression by root canal sealers in human osteoblastic cells. *J Endod* 2009;35(3):363–6.

- Huang TH, Lii CK, Chou MY, Kao CT. Lactate dehydrogenase leakage of hepatocytes with AH26 and AH Plus sealer treatments. *J Endod* 2000;26(9):509–11.
- Huang TH, Ding SJ, Hsu TZ, Lee ZD, Kao CT. Root canal sealers induce cytotoxicity and necrosis. *J Mater Sci Mater Med* 2004;15(7):767–71.
- Huang TH, Lii CK, Kao CT. Root canal sealers cause cytotoxicity and oxidative damage in hepatocytes. *J Biomed Mater Res* 2001;54(3):390–5.
- Hülsmann M, Hahn W. Complications during root canal irrigation-- literature review and case reports. *Int Endod J* 2000;33(3):186–93.
- Hörsted P, Söholm B. Overfölsomhet over for rotfyllningsmaterialet AH26. *Tanddlaegebladet* 1976;80:194–7.
- Jerjes W, Swinson B, Banu B, Al Khawalde M, Hopper C. Paraesthesia of the lip and chin area resolved by endodontic treatment: A case report and review of literature. *Br Dent J* 2005;198(12):743–5.
- Joffe E. Complication during root canal therapy following accidental extrusion of sodium hypochlorite through the apical foramen. *Gen Dent* 1991;39(6):460–1.
- Kaplowitz GJ. Penetration of the maxillary sinus by overextended gutta percha cones. Report of two cases. *Clin Prev Dent* 1985;7(2):28–30.
- Kaufman AY, Rosenberg L. Paresthesia caused by Endomethasone. *J Endod* 1980;6(4):529–31.
- Kaufman AY, Keila S. Hypersensitivity to sodium hypochlorite. *J Endod* 1989;15(5):224–6.
- Kavanagh CP, Taylor J. Inadvertent injection of sodium hypochlorite into the maxillary sinus. *Br Dent J* 1998;185(7):336–7.
- Keiser K, Johnson CC, Tipton DA. Cytotoxicity of mineral trioxide aggregate using human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod* 2000;26(5):288–91.
- Khongkhunthian P, Reichart PA. Aspergillosis of the maxillary sinus as a complication of overfilling root canal material into the sinus: report of two cases. *J Endod* 2001;27(7):476–8.
- Kimura M, Miura S, Ozawa S, Kawada A. Allergic contact stomatitis from paraformaldehyde and copal in a dental root canal filling. *Contact Dermatitis* 2003;49(3):164.
- Kleier DJ, Shibilski K. Management of the latex hypersensitive patient in the endodontic office. *J Endod* 1999;25(12):825–8.
- Kobayashi A. Asymptomatic aspergillosis of the maxillary sinus associated with foreign body of endodontic origin. Report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995;24(3):243–4.
- Koch F, Breil P, Marroquin BB, Gawehn J, Kunkel M. Abscess of the orbit arising 48 h after root canal treatment of a maxillary first molar. *Int Endod J* 2006;39(8):657–64.

- Koseoglu BG, Tanrikulu S, Subay RK, Sencer S. Anesthesia following overfilling of a root canal sealer into the mandibular canal: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(6):803–6.
- Kosti E, Lambrianidis T. Endodontic treatment in cases of allergic reaction to rubber dam. *J Endod* 2002;28(11):787–9.
- Kozam G. Hemilabial paresthesia of iatrogenic-endodontic origin. *Q Natl Dent Assoc* 1978;37(1):23–5.
- Kunisada M, Adachi A, Asano H, Horikawa T. Anaphylaxis due to formaldehyde released from root-canal disinfectant. *Contact Dermatitis* 2002;47(4):215–8.
- LaBanc JP, Epker BN. Serious inferior alveolar nerve dysesthesia after endodontic procedure: report of three cases. *J Am Dent Assoc* 1984;108(4):605–7.
- Lambrianidis T, Molyvdas J. Paresthesia of the inferior alveolar nerve caused by periodontal-endodontic pathosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(1):90–2.
- Lee GT. Septicaemia as a complication of endodontic treatment. *J Dent* 1984;12(3):241–2.
- Legent F, Billet J, Beauvillain C, Bonnet J, Miegerville M. The role of dental canal fillings in the development of *Aspergillus* sinusitis. A report of 85 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 1989;246(5):318–20.
- Leyhausen G, Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Geurtsen W. Genotoxicity and cytotoxicity of the epoxy resin-based root canal sealer AH plus. *J Endod* 1999;25(2):109–13.
- Lindgren P, Eriksson KF, Ringberg A. Severe facial ischemia after endodontic treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(5):576–9.
- Linn JL, Messer HH. Hypochlorite injury to the lip following injection via a labial perforation. Case report. *Aust Dent J* 1993;38(4):280–2.
- Lodiene G, Morisbak E, Bruzell E, Ørstavik D. Toxicity evaluation of root canal sealers in vitro. *Int Endod J* 2008;41(1):72–7.
- Löst C. Soft tissue and bone necrosis after Toxavit filling without adequate temporary cavity sealing. *Dtsch Zahnärztl Z* 1984;39(5):371–8.
- Marais JT, van der Vyver PJ. Invasion of the maxillary sinus with calcium hydroxide. *J Dent Assoc S Afr* 1996;51(5):279–81.
- Merdad K, Pascon AE, Kulkarni G, Santerre P, Friedman S. Short-term cytotoxicity assessment of components of the epiphany resin-percha obturating system by indirect and direct contact millipore filter assays. *J Endod* 2007;33(1):24–7.
- Miletic I, Anic I, Karlovic Z, Marsan T, Pezelj-Ribaric S, Osmak M. Cytotoxic effect of four root filling materials. *Endod Dent Traumatol* 2000;16(6):287–90.

- Miletic I, Jukic S, Anic I, Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V, Osmak M. Examination of cytotoxicity and mutagenicity of AH 26 and AH Plus sealers. *Int Endod J* 2003;36(5):330–5.
- Miletic I, Devcic N, Anic I, Borcic J, Karlovic Z, Osmak M. The cytotoxicity of RoekoSeal and AH plus compared during different setting periods. *J Endod* 2005;31(4):307–9.
- Milian Masanet A, Bagan Sebastian JV, Riera Grimalt J, Lloria de Miguel E, Jimenez Soriano Y. Sinus aspergillois after an endodontic treatment. Presentation of a clinical case. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998;49(5):408–10.
- Murphy WM. An in vitro model for testing biocompatibility of endodontic materials to bone. *Biomaterials* 1985;6(6):427–30.
- Nabeshima Y, Tanaka T, Hide M. Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth-filling material. *Acta Derm Venereol* 2004;84(6):497–8.
- Nahlieli O, Neder A. Iatrogenic pneumomediastinum after endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71(5):618–9.
- Neaverth EJ, Swindle R. A serious complication following the inadvertent injection of sodium hypochlorite outside the root canal system. *Compendium* 1990;11(6):474, 476, 478–81.
- Nitzan DW, Stabholz A, Azaz B. Concepts of accidental overfilling and overinstrumentation in the mandibular canal during root canal treatment. *J Endod* 1983;9(2):81–5.
- Orlay HG. Overfilling in root canal treatment. Two accidents with N2. *Br Dent J* 1966;120(8):376.
- Orr 2nd DL. Paresthesia of the trigeminal nerve secondary to endodontic manipulation with N2. *Headache* 1985;25(6):334–6.
- Oztan MD, Yilmaz S, Kalayci A, Zaimoglu L. A comparison of the in vitro cytotoxicity of two root canal sealers. *J Oral Rehabil* 2003;30(4):426–9.
- Patterson CJ, McLundie AC. Apical penetration by a root canal irrigant: a case report. *Int Endod J* 1989;22(4):197–9.
- Pelka M, Petschelt A. Permanent mimic musculature and nerve damage caused by sodium hypochlorite: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(3):80–3.
- Pinna L, Brackett MG, Lockwood PE, Huffman BP, Mai S, Cotti E, et al. In vitro cytotoxicity evaluation of a self-adhesive, methacrylate resin-based root canal sealer. *J Endod* 2008;34(9):1085–8.
- Poveda R, Bagan JV, Fernandez JM, Sanchis JM. Mental nerve paresthesia associated with endodontic paste within the mandibular canal: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(5):e46–9.

Pulgar R, Segura-Egea JJ, Fernandez MF, Serna A, Olea N. The effect of AH 26 and AH Plus on MCF-7 breast cancer cell proliferation in vitro. *Int Endod J* 2002;35(6):551–6.

Pyner DA. Paresthesia of the inferior alveolar nerve caused by Hydron: a case report. *J Endod* 1980;6(4):527–8.

Reeh ES, Messer HH. Long-term paresthesia following inadvertent forcing of sodium hypochlorite through perforation in maxillary incisor. *Endod Dent Traumatol* 1989;5(4):200–3.

Rowe AHR. Damage to the inferior dental nerve during or following endodontic treatment. *Br Dent J* 1983;155(9):306–7.

Rubel DM, Watchorn RB. Allergic contact dermatitis in dentistry. *Australas J Dermatol* 2000;41(2):63–9, quiz 70–1.

Sabala CL, Powell SE. Sodium hypochlorite injection into periapical tissues. *J Endod* 1989;15(10):490–2.

Safavi KE, Spangberg LS, Costa Jr NS, Sapounas G. An in vitro method for longitudinal evaluation of toxicity of endodontic sealers. *J Endod* 1989;15(10):484–6.

Rotfyllning – en systematisk litteraturöversikt. Stockholm: SBU; 2010. Rapport nr 203.

Scarano A, Di Carlo F, Quaranta A, Piattelli A. Injury of the inferior alveolar nerve after overfilling of the root canal with endodontic cement: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(1):56–9.

Schwarze T, Fiedler I, Leyhausen G, Geurtsen W. The cellular compatibility of five endodontic sealers during the setting period. *J Endod* 2002;28(11):784–6.

Schwarze T, Leyhausen G, Geurtsen W. Long-term cytocompatibility of various endodontic sealers using a new root canal model. *J Endod* 2002;28(11):749–53.

Schweikl H, Schmalz G, Stimmelmayer H, Bey B. Mutagenicity of AH 26 in an in vitro mammalian cell mutation assay. *J Endod* 1995;21(8):407–10.

Scolozzi P, Lombardi T, Jaques B. Successful inferior alveolar nerve decompression for dysesthesia following endodontic treatment: report of 4 cases treated by mandibular sagittal osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97(5):625–31.

Serper A, Ozbek M, Calt S. Accidental sodium hypochlorite-induced skin injury during endodontic treatment. *J Endod* 2004;30(3):180–1.

Sharma S, Hackett R, Webb R, Macpherson D, Wilson A. Severe tissue necrosis following intra-arterial injection of endodontic calcium hydroxide: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(5):666–9.

Smart ER, Barnes IE. Tissue necrosis after using an arsenical endodontic

- preparation: a case report. *Int Endod J* 1991;24(5):263–9.
- Souza NJ, Justo GZ, Oliveira CR, Haun M, Bincoletto C. Cytotoxicity of materials used in perforation repair tested using the V79 fibroblast cell line and the granulocyte-macrophage progenitor cells. *Int Endod J* 2006;39(1):40–7.
- Spangberg LS. In vitro assessment of the toxicity of endodontic materials. *Int Endod J* 1981;14(1):27–33.
- Spangberg LS, Barbosa SV, Lavigne GD. AH 26 releases formaldehyde. *J Endod* 1993;19(12):596–8.
- Spielman A, Gutman D, Laufer D. Anesthesia following endodontic overfilling with AH 26. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52(5):554–6.
- Stabholz A, Blush MS. Necrosis of the crestal bone caused by the use of Toxavit. *J Endod* 1983;9(3):110–3.
- Stutz N, Hertl M, Loffler H. Anaphylaxis caused by contact urticaria because of epoxy resins: an extraordinary emergency. *Contact Dermatitis* 2008;58(5):307–9.
- Sunay H, Tanalp J, Guler N, Bayirli G. Delayed type allergic reaction following the use of nonlatex rubber dam during endodontic treatment. *Int Endod J* 2006;39(7):576–80.
- Tai KW, Huang FM, Chang YC. Cytotoxic evaluation of root canal filling materials on primary human oral fibroblast cultures and a permanent hamster cell line. *J Endod* 2001;27(9):571–3.
- Tai KW, Huang FM, Huang MS, Chang YC. Assessment of the genotoxicity of resin and zinc-oxide eugenol-based root canal sealers using an in vitro mammalian test system. *J Biomed Mater Res* 2002;59(1):73–77.
- Takahara K, Onodera A, Matsumoto K. Toxicity of root canal sealers on rat bone cells in primary culture. *Endod Dent Traumatol* 1990;6(5):200–7.
- Tamse A, Kaffe I, Littner MM, Kozlovsky A. Paresthesia following overextension of AH-26: report of two cases and review of the literature. *J Endod* 1982;8(2):88–90.
- Tarlowska W. A case of chronic inflammation of the right maxillary sinus caused by the introduction of cement into its lumen during root canal treatment of the 1st molar through the palatal root canal]. *Czas Stomatol* 1968;21(1):25–8.
- Tas E, Pletscher M, Bircher AJ. IgE-mediated urticaria from formaldehyde in a dental root canal compound. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12(2):130–3.
- Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kettering JD. Cytotoxicity of four root end filling materials. *J Endod* 1995;21(10):489–92.
- Tortorici S, Burruano F, Difalco P. Maxillary bone necrosis following the use of formaldehyde containing paste: management and case series. *Br*

- Dent J 2007;203(9):511–2.
- Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Ghedini G, Papadia F. Severe facial edema following root canal treatment. *Arch Dermatol* 1996;132(2):231–3.
- Tsesis I, Fuss Z. Diagnosis and treatment of accidental root perforation. *Endod Topics* 2006;13(1):95–107.
- Tuffin JR. Ludwig's angina: an unusual sequel to endodontic therapy. *Int Endod J* 1989;22(3):142–7.
- Vajrabhaya L, Sithisarn P. Multilayer and monolayer cell cultures in a cytotoxicity assay of root canal sealers. *Int Endod J* 1997;30(2):141–4.
- Valois CR, Azevedo RB. Cell-cycle deregulation induced by three different root canal sealers in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(5):763–7.
- Wang XX, Zhang J, Liu M, Wei FC. Aseptic necrosis of the maxilla after devitalisation of the teeth with arsenic trioxide. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(1):80.
- Wantke F, Hemmer W, Haglmuller T, Gotz M, Jarisch R. Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth-filling material. *Allergy* 1995;50(3):274–6.
- Vasilakis GJ, Vasilakis CM. Mandibular endodontic-related paresthesia. *Gen Dent* 2004;52(4):334–8.
- Wennberg A. Biological evaluation of root canal sealers using in vitro and in vivo methods. *J Endod* 1980;6(10):784–7.
- Witton R, Henthorn K, Ethunandan M, Harmer S, Brennan PA. Neurological complications following extrusion of sodium hypochlorite solution during root canal treatment. *Int Endod J* 2005;38(11):843–8.
- Yalcin S, Aybar B, Haznedaroglu F, Yucel E. Bilateral oroantral fistulas following devitalization of teeth by arsenic trioxide: a case report. *J Endod* 2003;29(3):205–7.
- Yaltirik M, Ozbas H, Erisen R. Surgical management of overfilling of the root canal: A case report. *Quintessence Int* 2002;33(9):670–2.
- Yaltirik M, Kocak Berberoglu H, Koray M, Dulger O, Yildirim S, Aydil BA. Orbital pain and headache secondary to overfilling of a root canal. *J Endod* 2003;29(11):771–2.
- Yamaguchi K, Matsunaga T, Hayashi Y. Gross extrusion of endodontic obturation materials into the maxillary sinus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(1):131–4.
- Yavuz MS, Kaya GS, Yalcin E, Aras MH. Mandibular bone necrosis caused by use of arsenic paste during endodontic treatment: two case reports. *Int Endod J* 2008;41(7):633–7.
- Ørstavik D. Endodontiska material. Socialstyrelsen; 2008.
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2008/2008-123-4>

Ørstavik D, Brodin P, Aas E. Paraesthesia following endodontic treatment: survey of the literature and report of a case. *Int Endod J* 1983;16(4):167–72.

Ørstavik D, Hongslo JK. Mutagenicity of endodontic sealers. *Biomaterials* 1985;6(2):129–32.

Özgöz M, Yagiz H, Cicek Y, Tezel A. Gingival necrosis following the use of a paraformaldehyde-containing paste: a case report. *Int Endod J* 2004;37(2):157–61.