

PIOTR MAKOWIECKI, MATYLDA TRUSEWICZ, ŁUKASZ TYSZLER, JADWIGA BUCZKOWSKA-RADLIŃSKA

LECZENIE BIOLOGICZNE MIAZGI ZĘBÓW STAŁYCH

THE VITAL PULP THERAPY IN PERMANENT TEETH

Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Jadwiga Buczkowska-Radlińska*

Summary

The vitality of dental pulp is essential for long-term tooth survival. The aim of vital pulp therapy is to preserve vital, healthy pulp tissue. This therapy's foundation is the elimination of bacteria from the dentin-pulp complex. The treatment option depends on the cause and extent of mineralised tooth tissue destruction. The outcome of such treatment is determined by accurate assessment of the pulp's status and the dentist's ability to predict the success of the therapy.

The aim of this review is to facilitate the dentist in making a proper decision referring to vital pulp therapy in permanent teeth, and to provide an overview of new approaches in such treatment.

Key words: vital pulp – vital pulp therapy – pulp capping.

Streszczenie

Żywotność miazgi zęba jest bardzo istotnym czynnikiem warunkującym długoczasową przeżywalność zęba. Celem leczenia biologicznego jest utrzymanie żywej, zdrowej miazgi, a jego podstawą eliminacja bakterii z kompleksu miazgowo-zębinowego. Sposób postępowania zależy od przyczyny i stopnia zniszczenia zmineralizowanych tkanek zęba. Wynik leczenia uwarunkowany jest właściwą oceną stanu miazgi oraz umiejętnością oszacowania przez lekarza dentystę prawdopodobieństwa powodzenia tej terapii.

Celem pracy było ułatwienie podjęcia właściwej decyzji co do leczenia biologicznego w zębach stałych oraz

przegląd piśmiennictwa na temat dostępnych preparatów stosowanych w tym celu.

Hasła: żywa miazga – leczenie biologiczne – przykrycie miazgi.

Wstęp

Miazga zęba (*pulpa dentis*) jest niedojrzałą tkanką łączną typu embrionalnego, bogato unaczynioną i unerwioną. Wypełnia jamę zęba i jest odbiciem jej kształtu. Wyróżnia się miazgę koronową zlokalizowaną w komorze zęba oraz miazgę korzeniową znajdującą się w kanałach korzeniowych zęba. Właściwa tkanka miazgowa kończy się w okolicy otworu fizjologicznego, następnie przechodzi w tkankę mieszaną (miazgowo-ozębną) i w okolicy otworu anatomicznego łączy się z ozębną i tkankami przyzębia wierzchołkowego. Miazga ponadto może się łączyć z ozębną poprzez kanały boczne i miazgowo-ozębnowe [1].

Histologicznie wyróżnia się w miazdze warstwy: środkową właściwą, pośrednią i obwodową odontoblastów.

Warstwa środkowa właściwa to strefa bogatokomórkowa, zbudowana z komórek mezenchymatycznych, fibroblastów, granulocytów, limfocytów, komórek plazmatycznych oraz komórek tucznych. Fibroblasty, łącząc się wypustkami, tworzą sieć. Wytwarzają substancje podstawową miazgi oraz prekolagen. Komórki mezenchymalne mają zdolność przekształcania się w odontoblasty poprzez formę przejściową – preodontoblasty. Pozostałe komórki pełnią funkcje obronne. W części tej znajdują się również duże naczynia krwionośne i włókna nerwowe.

Warstwa pośrednia ubogokomórkowa (zwana warstwą Weila) zawiera niewiele komórek. Znajdują się tu włókna Korffa, wypustki fibroblastów, miazgowe wypustki odontoblastów, sieć naczyń włosowatych oraz dwa sploty nerwowe. Po uszkodzeniu odontoblastów mało zróżnicowane komórki mezenchymatyczne obecne w warstwie Weila przekształcają się w komórki odontoblastopodobne. Nowo powstałe preodontoblasty migrują na obwód miazgi, gdzie uzupełniają zniszczone odontoblasty.

Warstwa obwodowa odontoblastów sąsiaduje bezpośrednio z zębina. Odontoblasty ułożone są palisadowo w kilku rzędach i łączą się ze sobą desmosomami. Oddają dwie wypustki: obwodową (dłuższą, tzw. włókno Tomesa), wnioskującą do kanalików zębinowych, oraz krótszą wypustkę miazgową, która przechodzi przez warstwę Weila i kończy się w warstwie środkowej miazgi. Odontoblasty, najbardziej zróżnicowane komórki miazgi, są odpowiedzialne za tworzenie zębiny, stąd ich nazwa – komórki zębinotwórcze. Odontoblasty nie rozmnażają się przez podział, lecz przez stadium preodontoblastyczne z mniej zróżnicowanych komórek mezenchymatycznych i młodych fibroblastów. W warstwie Weila mało zróżnicowane komórki po uszkodzeniu odontoblastów przekształcają się w preodontoblasty.

Miazga zęba jest bogato unaczyniona. Gałązki zębowe tętnic zębodołowych w liczbie 3 lub więcej wnikają do jamy zęba przez otwór wierzchołkowy i czasem także poprzez kanały boczne. W miazdze tętnice biegną obwodowo, ulegają podziałowi na tętniczki, naczynia przedwłosowate i włosowate, tworząc gęsty splot w okolicy odontoblastów. Naczynia splotu w postaci pętli wnikają między odontoblasty, którym dostarczają substancji odżywczych. Włosowate naczynia tętnicze przechodzą w żyłne. Łącząc się w większe, przebiegają centralnie i opuszczają miazgę przez otwór wierzchołkowy i kanały boczne.

Miazga unerwiona jest czuciowo oraz wegetatywnie. Unerwienie czuciowe tworzą włókna rdzenne, pochodzące z drugiej i trzeciej gałęzi nerwu trójdzielonego (zwój Gassera). Przewodzą one bodźce bólowe po zadziałaniu ich na miazgę. Unerwienie wegetatywne tworzą włókna bezrdzenne zarówno współczulne, jak i przywspółczulne. Współczulne pochodzą od zwoju szyjnego górnego, natomiast przywspółczulne od zwoju skrzydłowo-podniebiennego oraz zwoju usznego. Unerwienie wegetatywne zwęża i rozszerza światło naczyń krwionośnych, w ten sposób regulując przepływ krwi. Włókna nerwowe wnikają do miazgi wraz z naczyniami krwionośnymi przez otwór wierzchołkowy, tworząc pęczek naczyniowo-nerwowy. W miazdze, na granicy warstwy środkowej (właściwej) i Weila tworzą splot Raszkowa. Odchodzące tu włókna czuciowe tracą osłonkę mielinową i kierują się ku odontoblastom, tworząc splot pododontoblastyczny. Część z nich wnika do kanalików zębinowych i tam pozostaje w kontakcie z włóknami Tomesa. Miazga zęba spełnia następujące funkcje: odżywcza, czuciowa, tworzenia zębiny i obronna.

Odżywianie zębiny odbywa się dzięki komórkom odontoblastycznym. Odontoblasty pobierają składniki odżywcze i sole mineralne dostarczane przez krew, które następnie

przekazują do zębiny za pomocą włókien Tomesa znajdujących się w kanalikach zębinowych.

Unerwienie miazgi umożliwia odbieranie bodźców bólowych bez względu na rodzaj bodźca. Mechanizm przewodzenia bólu z zębiny do miazgi nie został do tej pory dokładnie wyjaśniony, ale na pewno ważną rolę pełni w nim włókno Tomesa.

Odontoblasty biorą aktywny udział w tworzeniu organicznego zrębu zębiny oraz jej mineralizacji. Wydzielają substancję zwaną przębiną, która znajduje się w ich bezpośrednim sąsiedztwie. Odontoblasty produkują także prekolagen, który przekształca się we włókna kolagenowe. W przebiegu mineralizacji przębiny następuje odkładanie kryształków hydroksyapatytów na włóknach kolagenowych i tak tworzy się zębina.

Żywa i zdrowa miazga stanowi barierę obronną przed wtargnięciem drobnoustrojów do organizmu. Martwa miazga to wrota zakażenia nie tylko dla tkanek okołowierzchołkowych, ale nawet dla odległych narządów. Miazga zęba wykazuje duże właściwości obronne i zdolna jest do zwalczania infekcji na drodze fagocytarnej i immunologicznej. Inną formą obrony przed czynnikami uszkodzającymi jest tworzenie zębiny patologicznej – obronnej, trzeciorzędowej.

Wyróżnia się dwa rodzaje zębiny trzeciorzędowej: zębinę reakcyjną oraz zębinę reparacyjną. Zębina otaczając miazgę ze wszystkich stron, chroni ją przed wpływem środowiska jamy ustnej. W wyniku działania na obnażoną zębinę czynników patologicznych (próchnica, ubytki niepróchnicowe, opracowywanie ubytku, leki i materiały stomatologiczne) dochodzi do tworzenia zębiny trzeciorzędowej – reakcyjnej. Wytwarzana jest ona przez zdrowe odontoblasty pomiędzy miazgą a zębina fizjologiczną, w odpowiedzi na bodziec działający miejscowo, w miejscu projekcji jego działania. Zębina obronna różni się od zębiny fizjologicznej nieregularną budową i mniejszą liczbą kanalików o nieprawidłowym przebiegu.

Kolejną formą obrony przed czynnikami uszkodzającymi stanowi zębina trzeciorzędowa (reparacyjna), zwana inaczej mostem zębinowym. Most zębinowy jest wytwarzany przez preodontoblasty oraz młode fibroblasty na skutek zastosowania preparatu odontotropowego w miejscu obnażonej lub zranionej miazgi. Wskutek zranienia miazgi dochodzi do uszkodzenia odontoblastów. Początkowo w procesie powstawania zębiny reparacyjnej udział biorą fibroblasty, które wytwarzają zębinę włóknistą, bezkanalikową. Po ustąpieniu stanu zapalnego z preodontoblastów wyróżnicowują się nowe odontoblasty wytwarzające zębinę kanalikową. Stosowanie przez lekarza stomatologa preparatów odontotropowych w miejscu obnażenia czy zranienia miazgi nazywane jest leczeniem biologicznym.

Dlaczego tak istotne jest utrzymanie żywej i zdrowej miazgi w zębie?

U dzieci i młodzieży tylko zdrowa miazga jest warunkiem prawidłowego zakończenia formowania korzenia.

Ponadto, jak już wspomniano, żywa, zdrowa miazga stanowi barierę chroniącą organizm przed wtargnięciem drobnoustrojów. Martwa miazga to źródło zakażenia nie tylko dla tkanek okołowierzchołkowych zęba, ale także odległych narządów, co może stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Pomimo wdrażania coraz to nowszych i efektywniejszych procedur opracowywania i dezynfekcji kanałów, w trakcie ich leczenia nie osiąga się niestety pełnej jałowości jamy zęba [2, 3]. Pozostające po leczeniu resztki martwej miazgi, zainfekowanej zębiny czy bakterii stanowią możliwe ognisko infekcji w organizmie, a w rezultacie chorób odogniskowych, które czasem mogą stwarzać zagrożenie zdrowia i życia pacjenta.

Innym czynnikiem, który należy mieć na uwadze, jeżeli chodzi o podjęcie wysiłku utrzymania żywej miazgi, jest trwałość (przeżywalność) zębów z żywą i zdrową miazgą w porównaniu do zębów leczonych kanałowo. Na podstawie badań porównujących właściwości biomechaniczne zębów po leczeniu kanałowym z ich odpowiednikami z zachowaną żywą miazgą wykazano, że zęby w wyniku leczenia endodontycznego nie stają się bardziej kruche od zębów z żywą miazgą [4, 5]. Wyniki innych badań *in vitro* porównujące właściwości biomechaniczne zębiny wykazują, że odwodniona zębina jest mniej wytrzymała na obciążenia i złamania oraz staje się krucha, chociaż zmiany te niweluje ponowne uwodnienie zębiny [6]. W badaniach retrospektywnych porównujących przeżywalność zębów przedtrzonowych i trzonowych po leczeniu kanałowym z ich odpowiednikami z zachowaną żywą miazgą, w których obserwacja obejmowała okres średnio ponad 6 lat, badacze wysunęli wniosek, że chociaż leczenie endodontyczne może wydłużyć przeżywalność zęba, to jednak może również przyspieszać jego utratę [7]. Wynikać to może z faktu, że w trakcie leczenia kanałowego stwarzanie prawidłowego dostępu do kanałów powoduje utratę dużej ilości tkanek zmineralizowanych. W zębach, po leczeniu kanałowym, następuje osłabienie odbierania bodźców z receptorów w ożębnej w czasie nagryzania, co sprzyja wyzwaniu większej siły przy żuciu pokarmów, a w połączeniu z dużą utratą zmineralizowanych tkanek zęba może prowadzić do ich zwiększonej urazowości i w konsekwencji do utraty tych zębów z powodu złamań.

W celu utrzymania żywej miazgi zęba stosuje się takie zabiegi, jak leczenie odtwórcze uszkodzonych zmineralizowanych tkanek zęba, przykrycie pośrednie miazgi zęba oraz przykrycie bezpośrednie miazgi zęba.

Leczenie odtwórcze, mające na celu odtworzenie funkcji, estetyki zęba oraz zachowanie żywej miazgi, zależy od stopnia destrukcji tkanek zmineralizowanych zęba. W przypadku niedużych ubytków, zarówno próchnicowych, jak i niepróchnicowych, czy niepowikłanych urazów zębów, leczenie polega na usunięciu zmienionych chorobowo tkanek zmineralizowanych oraz ich odbudowaniu za pomocą materiałów do wypełnień. W przypadku rozległych ubytków leczenie polega na odtworzeniu brakujących tkanek za pomocą koron protetycznych. Jest to zgodne z dobrymi praktykami klinicznymi (*good clinical practices*) [8] polegającymi

na jak najmniejszej inwazyjności zabiegu, celem zachowania żywej zdrowej miazgi. W czasie pracy wysokoobrotową końcówką (turbina) należy stosować powietrzno-wodne chłodzenie. Również dobór odpowiednich obrotów wiertła do głębokości ubytku ma znaczenie, gdy zamierza się uniknąć przegrzania miazgi, a w konsekwencji stanu zapalnego i martwicy. Czynniki, takie jak grubość pozostawionej zębiny na dnie ubytku i chłodzenie w czasie opracowywania ubytku mają największe znaczenie w przypadku powikłań w postaci uszkodzenia miazgi. Obserwacje te potwierdzają, że energia cieplna jest czynnikiem najbardziej uszkadzającym miazgę [9]. Istnieją doniesienia wykazujące, że ilość wewnętrznych uszkodzeń miazgi, powstałych w czasie opracowywania i wypełniania ubytku, uwarunkowana jest prędkością (liczbą obrotów) wiertła [10], jego rozmiarem, typem i kształtem [11], czasem, w jakim wiertło pozostaje w kontakcie z zębina [12], naciskiem wywieranym na końcówkę w czasie pracy [10], a także grubością zębiny pozostawionej między dnem ubytku a miazgą [13], temperaturą materiału użytego do wypełnienia ubytku [14] oraz systemem chłodzenia stosowanym w końcówce [15]. Inne potencjalne przyczyny uszkodzenia miazgi w czasie leczenia to wytrawianie ścian ubytku kwasem, a właściwie brak wytrawiania, czyli brak prawidłowej szczelności [16], a także rodzaj zastosowanego materiału do wypełnienia [17].

Przykrycie pośrednie to aplikacja środka odontotropowego (pobudzającego miazgę zęba do tworzenia zębiny) na dno głębokiego ubytku w miejscu sąsiadującym z komorą zęba. W ubytku, w którym usunięto doszczętnie zębina zmienioną próchnicowo, zakłada się preparat leczniczy, podkład oraz odbudowuje się tkanki zęba – jest to leczenie jednoetapowe. W ubytkach, w których celowo pozostawia się zdemineralizowaną zębina celem uniknięcia obnażenia miazgi, preparat jest aplikowany czasowo, a następnie co najmniej po miesiącu całkowicie usuwa się zmienioną próchnicowo tkankę i wykonuje się ostateczne wypełnienie [18] – jest to leczenie dwuetapowe. W obu przypadkach ta metoda ma ochronić miazgę przed obnażeniem, a odontoblasty przed uszkodzeniem. Spodziewanym efektem terapeutycznym jest tworzenie przez miazgę zębiny trzeciorzędowej (reakcyjnej) oraz zachowanie żywej miazgi [19, 20]. Jednakże w zależności od zaawansowania zmian w kompleksie zębinowo-miazgowym może tu dojść do uszkodzenia odontoblastów – wtedy tworzona jest zębina reparacyjna w połączeniu z zębina reakcyjną [19]. Badania wykazały wysoki odsetek powodzenia tej metody leczenia (> 90) w zębach stałych, bez objawów klinicznych lub patologicznych zmian w badaniu RTG [19, 21]. Niecałkowite usunięcie zębiny próchnicowej zmniejsza ryzyko obnażenia miazgi i pozabiegowych objawów ze strony miazgi [22], jednakże nie zostało jednoznacznie określone, jaka ilość czy grubość zębiny powinna być pozostawiona w ubytku. Wydaje się być właściwym doszczętnie usunięcie tkanek zęba zmienionych próchnicowo w części obwodowej ubytku, aby uzyskać prawidłową adhezję materiałów odbudowujących te tkanki, przy jednocześnie możliwie

maksymalnym usunięciu zębiny próchnicowej z sąsiedztwa miazgi bez jej obnażenia [18].

W przypadku stwierdzenia obnażenia czy zranienia miazgi, należy podjąć decyzję, czy zastosować leczenie biologiczne w postaci przykrycia bezpośredniego miazgi, czy też przejść do następnego etapu leczenia, jakim jest leczenie kanałowe. Podjęcie takiej decyzji musi być oparte na ocenie prawdopodobieństwa uzyskania pozytywnego wyniku leczenia. Istnieje kilka czynników warunkujących wybór właściwego postępowania, jednym z ważniejszych jest typ obnażenia miazgi. Próchnicowe obnażenie miazgi ma gorsze rokowanie niż mechaniczne czy urazowe [8]. Innymi czynnikami wpływającymi na powodzenie leczenia biologicznego są: młody wiek pacjenta, dobry stan zdrowia, brak wcześniejszych objawów chorobowych miazgi, dobra odpowiedź miazgi na stymulację, niewielki rozmiar obnażenia, a w przypadku zranienia niewielkie krwawienie miazgi [23], stan miazgi, który można ocenić makroskopowo po obnażeniu czy zranieniu. Miazga jasnoczerwona, miernie krwawiąca, cechuje zdrową tkankę, dobrze rokującą powodzenie w leczeniu. Natomiast miazga ciemnoczerwona, obficie krwawiąca, sugeruje zaawansowany stan zapalny, który źle rokuje sukces terapeutyczny, podobnie jak miazga biała czy szara świadcząca o przewlekłym stanie zapalnym, a nawet martwicy. Niektórzy autorzy wskazują, że krwawienie miazgi jest czynnikiem o dużym znaczeniu, jeżeli chodzi o rokowanie. Uważają, że tworzący się skrzep izoluje środek odontotropowy od miazgi, co hamuje jego działanie, poza tym wywołuje przewlekły stan zapalny w miazdze, a w konsekwencji brak tworzenia zębiny reparacyjnej [24, 25].

Istnieją inne badania, oceniające wpływ: wieku, płci, zębów, obecności bólu samoistnego, rozmiaru obnażenia czy krwawienia na efekt leczenia [26]. Według autorów wymienione czynniki nie mają znaczącego wpływu, jeśli chodzi o odsetek powodzenia, z wyjątkiem krwawienia. W ich opinii im mniejsze krwawienie, tym lepsze gojenie miazgi. Uważają też, że im intensywniejsze krwawienie, tym bardziej zaawansowany jest proces zapalny w miazdze, co zmniejsza szanse na powodzenie leczenia. W celu opóźnienia krwawienia powszechnie stosowany jest delikatny ucisk sterylną watką, suchą lub nasączoną fizjologicznym roztworem soli, wodą utlenioną, anestetykiem z adrenaliną [24], albo też podchlorynem sodu (NaOCl) [27]. Ten ostatni, zalecany do usuwania skrzepów, opiłków zębiny, dezynfekowania ubytku, uważany jest za wywierający korzystny wpływ na tworzenie mostu zębinowego [28].

Bardzo ważnym, może nawet kluczowym czynnikiem jest obecność mikroorganizmów w ubytku [29, 30, 31]. Może to wynikać z faktu przetrwania ich po preparacji ubytku lub ich wniknięcia na skutek braku szczelności (mikroprzeciek) w przyleganiu do zęba środka odontotropowego i materiału użytego do odtworzenia zmineralizowanych tkanek zęba. Stąd konieczność aseptycznego opracowywania ubytku, bez dostępu śliny, doszczętnego usuwania rozmiękłej zębiny, stosowania preparatów o działaniu przeciwbakteryjnym oraz szczelnego wypełnienia ubytku.

Przykrycie bezpośrednie polega na zdeponowaniu środka odontotropowego w miejscu obnażenia lub zranienia miazgi celem pobudzenia jej do wytworzenia mostu zębinowego. Przykrycie bezpośrednie definiowane jest jako leczenie miazgi obnażonej mechanicznie lub w wyniku urazu polegające na przykryciu jej materiałem odontotropowym bezpośrednio na obnażenie, celem sprowokowania tworzenia zębiny reparacyjnej i zachowania żywej miazgi (American Association of Endodontists Guidelines, 2003). Po zniszczeniu odontoblastów w miejscu zranienia miazgi oraz zapoczątkowaniu procesu zapalnego dochodzi do pobudzenia i proliferacji komórek nieróżnicowanych, progenitorowych – komórek pnia, co jest konieczne do tworzenia zębiny reparacyjnej (mostu zębinowego) [19]. Czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu (TGF- β) oraz molekuly macierzy pozakomórkowej, uwalniane z zębiny mogą indukować różnicowanie tych komórek w kierunku komórek odontoblastopodobnych.

Materiały stosowane w przykryciu pośrednim i bezpośrednim miazgi zębów

Przykrycie bezpośrednie jest jedną z najstarszych znanych metod leczenia obnażonej miazgi, na której badacze skupiają uwagę od dawna, poszukując coraz bardziej efektywnych materiałów i metod. Pierwsza informacja o przykryciu bezpośrednim miazgi pochodzi z 1756 r. Zabieg ten został przeprowadzony przez Phillipa Pfaffa, który umieścił kawałki złota w miejscu obnażonej miazgi z intencją wywołania gojenia. Do końca XIX w. większość materiałów była stosowana doświadczalnie z założeniem, że miazga musi zostać podrażniona przez wytrawianie lub przyżeganie, aby się goiła. Później większą wagę zaczęto przykładac do środków dezynfekujących, gdy wiadomym już było, że to mikroorganizmy są powodem zapaleń miazgi. Niestety, środki te miały działanie cytotoksyczne. Problem stanowiło też prawidłowe rozpoznawanie chorób miazgi. Ponieważ stawiano niewystarczające czy niewłaściwe diagnozy przed leczeniem, przykrycie bezpośrednie stosowano nawet na martwą miazgę. Pierwsze naukowe badania kliniczne, porównujące różne materiały stosowane w przykryciu bezpośrednim, zostały przeprowadzone przez Dätwylera w 1921 r., który wykazał najlepszą reakcję miazgi na tlenek cynku z eugenolem. W 1920 r. B.W. Hermann wprowadził do stomatologii wodorotlenek wapnia – $\text{Ca}(\text{OH})_2$ – do wypełniania kanałów. W latach 1928–1930 badał reakcję żywej miazgi na $\text{Ca}(\text{OH})_2$, celem udowodnienia biokompatybilności tego materiału oraz wykazania jego skuteczności w stymulacji tworzenia mostu zębinowego. Od tamtej pory wodorotlenek wapnia był i jest rekomendowany przez wielu autorów do przykrycia bezpośredniego miazgi. Upłynęło wiele czasu do połowy XX w., kiedy to zaczęto uważać go za standard w tym leczeniu [32]. Na przełomie lat 60. i 70. ubiegłego wieku badano zastosowanie opiłków kości słoniowej czy zaimpregnowanych nasyconym wodnym roztworem fluorku sodu opiłków

kości wołowej lub łączonych z wodą wapienną [33]. Inną metodą z tamtego okresu jest przykrycie obnażonej miazgi białkami – ludzkimi albuminami [34]. Skuteczność tych metod zweryfikował upływ czasu, natomiast wprowadzenie wodorotlenku wapnia do stomatologii odegrało ważną rolę w rozwoju biologicznego leczenia miazgi zęba. Stosowanie $\text{Ca}(\text{OH})_2$ stało się złotym standardem w zabiegach przykryciach miazgi.

Wodorotlenek wapnia

Wodorotlenek wapnia stosowany jest w preparatach twardniejących i nietwardniejących. Preparaty twardniejące w postaci past, np. Life (Kerr), Dycal (Dentsply), Alkaliner (ESPE), Septocalcine (Septodont), uwalniają jony OH z opóźnieniem i przerwami. Stosowane są w ubytkach głębokich, w pośrednim przykryciu miazgi.

Wodorotlenek wapnia w nietwardniejącej, np. Biopulp (CHEMA Rzeszów), Calcipulpe (Septodont), Calcicur (Voco), Calasept (Nordiska Dental), uwalniają jony OH natychmiast po przygotowaniu i stale. Są najbardziej rozpowszechnionym i często stosowanym materiałem odontotropowym, zalecanym w przykryciu bezpośrednim miazgi [8]. W kontakcie z miazgą zęba powodują tworzenie trzech warstw martwicy. Zewnętrzna, kontaktowa, powstaje przez ucisk nałożonego materiału na miazgę. Drugą warstwą jest martwica rozpuszczalna wywołana chemicznym działaniem jonów hydroksylowych pochodzących z wodorotlenku wapnia. Następuje tu neutralizacja większości jonów hydroksylowych. Trzecia warstwa to martwica skrzepowa, która powstaje w wyniku ucisku warstwy drugiej oraz działania nieutralizowanych jonów hydroksylowych. Na granicy martwicy i tkanki żywej tworzy się wyraźna linia demarkacyjna. Pod nią powstaje strefa ostrego zapalenia wysiękowego. Następnie przechodzi ono w zapalenie przewlekłe i na jego bazie następuje tworzenie zębiny.

Zaletami $\text{Ca}(\text{OH})_2$ są po pierwsze właściwości bakteriobójcze, wynikające z silnie zasadowego pH, co jest uważane za przyczynę redukcji lub likwidacji stanu zapalnego wywołanego przez drobnoustroje [8, 24, 35], a po drugie stymulacja miazgi do odpowiedzi, czyli regeneracji [36]. Zdolność uwalniania TGF oraz bioaktywnych składników ze zmineralizowanej zębiny indukuje odbudowę zębiny (zębina reparacyjna–most zębinowy) w miejscu obnażenia [37] poprzez pobudzanie różnicowania komórek mezenchymatycznych w komórki odontoblastopodobne. Wodorotlenek wapnia znajduje zastosowanie do dziś, chociaż jego skuteczność jest różna, mimo długiej historii badań długoterminowych [26, 38]. *Barthel i wsp.* [31] w swoich badaniach oceniali skuteczność przykrycia obnażonej miazgi $\text{Ca}(\text{OH})_2$ po 5 i 10 latach. Okazało się, że pozytywne wyniki tego leczenia stanowiły odpowiednio 37% oraz 13% przypadków. Ostatnie doniesienia informują o 31,5% niepowodzeń po 2 latach [39]. Przyczyn tak słabych wyników upatruje się w wadach tego materiału. Mianowicie, brak dobrego

przylegania czy wiązania z zębiną jest przyczyną braku szczelności, a tylko dobra szczelność zapewnia warunki do gojenia miazgi. Wodorotlenek wapnia stosowany w tej metodzie nie twardnieje i z czasem ulega degradacji i rozpuszczeniu pod wypełnieniem [40, 41]. Wielu autorów podaje w swoich wynikach badań, że zębina reparacyjna indukowana przez $\text{Ca}(\text{OH})_2$ jest nieodpowiednia zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym. Most zębinowy powstały w wyniku stosowania $\text{Ca}(\text{OH})_2$ wykazuje porowatość i tworzenie tuneli [40]. Dezintegracja wodorotlenku wapnia pod wypełnieniem, której towarzyszy porowatość mostu zębinowego oraz tworzenie się tuneli, może być powodem mikroprzecieku [42]. Tunele te są defektem ciągłości mostu zębinowego. Stanowią połączenie pomiędzy miejscem obnażenia a miazgą [36]. *Murray i wsp.* zauważają, że większość tuneli jest spowodowana obecnością resztek po opracowywaniu ubytku, a także cząsteczkami środka odontotropowego [43]. Badacze zwracają też uwagę na niewystarczającą grubość odbudowanej zębiny. Powyższe obserwacje w wielu badaniach się powtarzają i w nich upatruje się przyczyny stosunkowo niskiego odsetka powodzenia w tym leczeniu [31, 36, 40, 44, 45]. Inną wadą tego preparatu jest aplikacja wymagająca wielowarstwowego wypełnienia: $\text{Ca}(\text{OH})_2$ nietwardniejący, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ twardniejący, podkład, właściwe wypełnienie. Takie zaopatrzenie jest czasochłonne i jednocześnie trudne technicznie do wykonania. Stwarza możliwość popełnienia błędów i niewłaściwego umiejscowienia poszczególnych warstw, co może skutkować niepowodzeniem podejmowanego leczenia.

Cementy szkłoionomerowe modyfikowane żywicą

Chociaż cementy szkłoionomerowe modyfikowane żywicą znalazły zastosowanie w przykryciu pośrednim, to równocześnie okazały się nieskuteczne przykryciu bezpośrednim. Przyczyną tego jest znaczny powodowany przez nie znaczny stan zapalny, łącznie z martwicą oraz brakiem tworzenia mostu zębinowego [46].

Systemy łączące

Potrzeba znalezienia idealnego rozwiązania skupia uwagę badaczy na coraz to nowych materiałach. Ze względu na dobrą szczelność i brak przecieku brzeżnego systemy łączące wraz z materiałami kompozytowymi zaczęto badać w latach 90. ubiegłego wieku. Niektórzy autorzy stosujący systemy łączące bezpośrednio na obnażoną miazgę obserwowali słabą reakcję zapalną i tworzenie mostu zębinowego [47]. Inni badacze donosili o negatywnych wynikach swoich badań [48, 49]. Przyczyny takich obserwacji upatruje się m.in. w fackie konieczności wytrawiania zębiny 37% kwasem fosforowym w przypadku stosowania

systemów IV i V generacji. Obecnie dostępne samotnąjące systemy wiążące zostały poddane badaniom jako materiały do przykrycia bezpośredniego miazgi. Niestety, jak wykazali badacze, powodują one odpowiedź zapalną z minimalną regeneracją miazgi [50, 51]. Wiele składników żywic to vasorelaxanty (vasodylatory), które powodują krwawienie po osiągniętej wcześniej za pomocą środków hamujących krwawienie hemostazie [52]. Wynaczynione osocze może zaburzać polimeryzację tych preparatów i prowadzić do zwiększenia ich cytotoksyczności spowodowanej obecnością wolnych monomerów. Ponadto obecność cząsteczek żywicy obserwowanych w miazdze zęba wydaje się być powodem zapalenia oraz reakcji typu ciała obcego. Brak tworzenia mostu zębinowego może być spowodowany odpowiedzią zapalną [53]. Te doniesienia wykluczają systemy wiążące jako materiał do przykrycia bezpośredniego, chociaż są autorzy, którzy wykazują pozytywne efekty stosowania żywic w leczeniu obnażeń miazgi [47, 50, 54].

Materiały bioceramiczne – cementy krzemowo-wapniowe

Mineral trioxide aggregate

Od wczesnych lat 90. dostępny jest preparat mineral trioxide aggregate (MTA). Początkowo zalecany był jako materiał do wypełniania korzeni po chirurgicznych zabiegach endodontycznych. Ponieważ już podczas wczesnych obserwacji klinicznych zauważono korzystną biologiczną odpowiedź na ten materiał, zaczęto badać jego przydatność w przykryciu bezpośrednim, perforacjach i apeksyfikacjach [35]. Mineral trioxide aggregate jako biomateriał endodontyczny wykazał pozytywne wyniki szczególnie w obserwacjach 5-letnich [55].

Składa się z tlenku wapnia zawartego w krzemianie trójwapniowym, krzemianie dwuwapniowym, glinianie trójwapniowym oraz tlenku bizmutu jako środka kontrastującego w badaniu RTG. W wyniku reakcji MTA z wodą jako główny produkt powstaje wodorotlenek wapnia. Biokompatybilność MTA jest prawdopodobnie wynikiem tworzenia Ca(OH)_2 , który pobudza miazgę do regeneracji. Mineral trioxide aggregate wykazuje właściwości indukujące proliferację nieróżnicowanych komórek mezenchymatycznych miazgi i ich różnicowanie w kierunku komórek odontoblastopodobnych [56]. Można to tłumaczyć indukowaniem zębiny do TGF [57], podobnie jak to ma miejsce przy stosowaniu klasycznego preparatu wodorotlenku wapnia. Mineral trioxide aggregate, w przeciwieństwie do samego Ca(OH)_2 , posiada zaletę szczelnego przylegania do tkanek zęba [58]. Według jednych stosowanie MTA daje tak samo dobre rezultaty jak wodorotlenku wapnia [59], natomiast inni badacze wykazują jego przewagę. Komórki miazgi zęba wykazują znacznie większy poziom aktywności w bezpośrednim kontakcie z MTA, co może prowadzić do szybkiego i bardziej przewidywalnego tworzenia mostu zębinowego i regeneracji miazgi [60]. Odsetek

niepowodzeń MTA we wcześniej wspomnianych badaniach *Hilton i wsp.* [39] wyniósł 19,7 po 2 latach w porównaniu z Ca(OH)_2 – 68,5. Histologicznie most zębinowy powstały w kontakcie z MTA jest grubszy i towarzyszy mu mniejszy stan zapalny miazgi niż po zastosowaniu Ca(OH)_2 [61, 62]. O szybszym tworzeniu mostu zębinowego po zastosowaniu MTA w porównaniu z wodorotlenkiem wapnia donoszą również inni autorzy [62, 63, 64, 65], w badaniach których odsetek powodzeń w przypadku MTA wykazuje znacznie lepsze wyniki niż Ca(OH)_2 . *Mente i wsp.* zaobserwowali po okresie średnio 27 miesięcy odpowiednio 78% pozytywnych wyników w porównaniu z 60% w grupie Ca(OH)_2 [66]. *Eskandarizadeh i wsp.* wykazali, że po 90 dniach most zębinowy indukowany przez MTA jest znacznie grubszy niż w porównywanej grupie Ca(OH)_2 [62]. Pomimo tak dobrych pozytywnych wyników leczenia MTA nie jest jednak pozbawiony wad. Aplikacja, chociaż jest prostsza niż w przypadku tradycyjnego Ca(OH)_2 , nie jest jednak idealna. Ze względu na długi czas wiązania (4–6 godz.) wymaga postępowania dwuetapowego (dwuwizytowego). Inne wady to wysokie koszty, a także możliwość przebarwienia tkanek zmineralizowanych zęba [67, 68]. Producent, aby wyeliminować możliwość przebarwień, wprowadził nową formułę – White MTA. Niestety, ta wersja preparatu ma znacznie dłuższy czas wiązania niż poprzednia szara [69] bez wpływu na różnicę w tworzeniu mostu zębinowego [23]. Tak dobre wyniki uzyskiwane po zastosowaniu tego preparatu sprawiają, że w piśmiennictwie naukowym coraz częściej autorzy porównują nowe środki odontotropowe właśnie do MTA [70, 71, 72, 73].

Nowsza grupa materiałów bioceramicznych przeznaczonych do biologicznego leczenia miazgi to Biodentine (Septodont, France), BioAggregate (Verio Dental Co, Canada), EndoSequence Root Repair Material – ERRM (Brassler, Savannah, GA, USA). Przeznaczone są do stosowania w takich samych wskazaniach jak MTA.

Biodentine

Biodentine składa się z proszku i płynu. W skład proszku, podobnie jak w MTA, wchodzi głównie tlenek wapnia w krzemianie trój- i dwuwapniowym (3CaO SiO_2 i 2CaO SiO_2), główne składniki cementu portlandzkiego, a także węglan wapnia (CaCO_3). Dwutlenek cyrkonu (ZrO_2) służy jako kontrast w badaniu RTG. Płyn to roztwór chlorku wapnia (CaCl_2), który powoduje znaczny wzrost pH i skraca czas wiązania do kilku minut oraz poprawia właściwości mechaniczne preparatu. Konsystencja jest zbliżona do cementu fosforanowego. W badaniach porównawczych Biodentine wykazuje podobne efekty działania jak MTA w przykryciu bezpośrednim miazgi [70]. Kontrolne badanie histologiczne było przeprowadzane po 6 tyg. od aplikacji preparatu. W obu grupach stwierdzono całkowicie uformowany most zębinowy i brak reakcji zapalnej. Przy braku znaczącej różnicy w wynikach między badanymi grupami autorzy uznają, że Biodentine może być alternatywą dla MTA. Biodentine może być aplikowany bezpośrednio

do ubytku nie tylko jako środek odontotropowy, ale też substytut zębiny bez konieczności jej wytrawiania [74, 75, 76, 77, 78, 79]. Zalety te powodują, że preparat ze względu na właściwości oraz łatwość zakładania w ubytku zyskuje coraz szersze zastosowanie w leczeniu biologicznym, a także w zaopatrywaniu perforacji [21].

Calcium enriched mixture

Następna nowa alternatywa w leczeniu biologicznym to cement – mieszanka wzbogacona wapniem. Calcium enriched mixture – CEM (Yektazist Dandan, Iran) został wprowadzony do stomatologii jako endodontyczny biomateriał do wypełnień [42]. Zawiera on m.in. tlenek wapnia, trójtlenek siarki, pięciotlenek fosforu i dwutlenek krzemu. Fizyczne właściwości CEM, takie jak płynność, grubość warstwy i czas wiązania, oceniane są korzystnie [80], a jego zastosowanie kliniczne jest takie samo jak MTA [71, 72, 81, 82]. W badaniach na zwierzętach, w różnych formach leczenia biologicznego tworzenie mostu zębinowego w zębach leczonych CEM było porównywalne z MTA, a znacznie lepsze niż po $\text{Ca}(\text{OH})_2$ [83, 84]. W badaniach nad zastosowaniem CEM, MTA i $\text{Ca}(\text{OH})_2$ po całkowitej pulpotomii wykazano, że CEM w porównaniu do $\text{Ca}(\text{OH})_2$ wywołuje mniejszy stan zapalny i powoduje tworzenie grubszego mostu zębinowego. Jednakże w stosunku do grupy, w której zastosowano MTA, nie zauważono znaczących różnic [84]. Zastosowanie CEM w pokryciu pośrednim również wykazuje korzystne wyniki [85].

Białka matrycy szklawej

Inne materiały bioaktywne stosowane w leczeniu biologicznym miazgi to pochodne matrycy szklawej (białka matrycy szklawej) – enamel matrix derivative (EMD). W jednych badaniach porównujących działanie EMD i $\text{Ca}(\text{OH})_2$ wykazano, że w miazdze zębów leczonych z użyciem wodorotlenku wapnia występuje mniejszy stan zapalny oraz tworzony jest większy most zębinowy niż po aplikacji EMD [86]. Z kolei inni badacze wykazali w miazdze zębów leczonych EMD znacznie większe tworzenie zębiny reparacyjnej niż w zębach leczonych $\text{Ca}(\text{OH})_2$ [87, 88].

Propolis

Jako naturalny produkt Propolis posiada działanie przeciwmikrobiotyczne oraz przeciwzapalne. Ponadto wykazuje hamowanie syntezy prostaglandyn, a także wspomaga układ immunologiczny przez zwiększenie aktywności fagocytarnej, stymulując odpowiedź komórkową oraz nasilając proces gojenia. Odpowiedź miazgi na Propolis jest porównywalna do MTA i lepsza niż na Dycal [89]. Inne badania wykazują przewagę Propolisu nad $\text{Ca}(\text{OH})_2$ polegającą na tym, że Propolis indukuje produkcję zębiny kanalikowej wysokiej jakości w porównaniu do porowatej zębiny indukowanej przez wodorotlenek wapnia [90].

Jednakże, komentarze w piśmiennictwie sugerują konieczność dalszych obserwacji klinicznych, aby można było wyciągnąć ostateczne wnioski.

Odontoblastyczny materiał różnicujący

Nowy materiał do przykrycia miazgi nazwany odontoblastycznym materiałem różnicującym (ODM) to mieszanka kilku czynników, które w badaniach in vitro wykazują zdolność do stymulowania różnicowania niezróżnicowanych komórek mezenchymalnych, obecnych w warstwie bogatokomórkowej, w kierunku komórek odontoblastopodobnych. W badaniach wykorzystano mieszaninę deksametazonu z witaminą D₃ oraz β -glicerofosforanu do przykrycia bezpośredniego i porównywano jej działanie do MTA [91]. W obu grupach porównywano tworzenie zębiny reparacyjnej oraz stopień stanu zapalnego. Ocena tworzonego mostu zębinowego nie wykazała znaczących statystycznie różnic w porównywanych grupach, natomiast w grupie ODM stwierdzono tendencję do tworzenia bardziej nasilonego stanu zapalnego. Jednak obserwacje te wymagają dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Współczesna endodoncja w praktyce. Eds: B. Arabska-Przedpeńska, H. Pawlicka. Bestom, Łódź 2011.
2. Bago I., Plečko V., Gabrić Pandurić D., Schaperl Z., Baraba A., Anić I.: Antimicrobial efficacy of a high-power diode laser, photo-activated disinfection, conventional and sonic activated irrigation during root canal treatment. *Int Endod J.* 2013, 46, 4, 339–347.
3. Jiang L.M., Lak B., Eijsvogels L.M., Wesselink P., van der Sluis L.W.: Comparison of the cleaning efficacy of different final irrigation techniques. *J Endod.* 2012, 38, 6, 838–841.
4. Sedgley C.M., Messer H.H.: Are endodontically treatment teeth more brittle? *J Endod.* 1992, 18, 7, 332–335.
5. Huang T.J., Schilder H., Nathanson D.: Effects of moisture content and endodontic treatment on some mechanical properties of human dentin. *J Endod.* 1992, 18, 5, 209–215.
6. Jameson M.W., Hood J.A., Tidmarsh B.G.: The effects of dehydration and rehydration on some mechanical properties of human dentin. *J Biomech.* 1993, 26, 9, 1055–1065.
7. Caplan D.J., Cai J., Yin G., White B.: Root canal filled versus non root canal filled teeth: a retrospective comparison of survival times. *J Public Health Dent.* 2005, 65, 2, 90–96.
8. Strassler H.E., Levin R.: Vital pulp therapy with pulp capping. *Dent Today.* 2012, 31, 11, 98–105.
9. Zach L.: Pulp liability and repair: effect of restorative procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Path.* 1972, 33, 111–121.
10. Hatton J.F., Holtzmann D.J., Ferrillo P.J. Jr, Stewart G.P.: Effect of handpiece pressure and speed on intrapulpal temperature rise. *Am J Dent Res.* 1994, 7, 108–110.
11. Ottl P., Lauer H.C.: Temperature response in the pulp chamber during ultrahigh-speed tooth preparation with diament burs of different grit. *J Prosthet Dent.* 1998, 80, 12–19.
12. Ohmoto K., Taira M., Shintani H., Yamaki M.: Studies on dental high-speed cutting with carbide burs used on bovine dentin. *J Prosthet Dent.* 1994, 71, 319–323.
13. Stanley H.R., Conti A.J., Graham C.: Conservation of human research teeth by controlling cavity depth. *Oral Surg Oral Med Oral Path.* 1975, 39, 151–156.
14. Anil N., Keyf F.: Temperature change in the pulp chamber during the application of heat to composite and amalgam cores and its returning time to oral heat. *Int Dent J.* 1996, 46, 362–366.
15. Lloyd B.A., Rich J.A., Brown W.S.: Effect of cooling techniques on temperature controlling and cutting rate for high-speed dental drills. *J Dent Res.* 1978, 57, 675–684.

16. Murray P.E., Smyth T.W., About I., Remusat R., Franquin J.C., Smith A.J.: The effect of etching on bacterial microleakage of an adhesive composite restoration. *J Dent.* 2002, 30, 1, 29–36.
17. Hilton J.: Cavity sealers, liners and bases: current philosophies and indications for use. *Oper Dent.* 1996, 21, 4, 134–146.
18. Hayashi M., Fujitani M., Yamaki C., Momoi Y.: Ways of enhancing pulp preservation by stepwise excavation a systematic review. *J Dent.* 2011, 39, 2, 95–107.
19. Tziafas D.: The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration. *Caries Res.* 2004, 38, 3, 314–320.
20. Smith A.J., Cassidy N., Perry H., Bègue-Kirn C., Ruch J.V., Lesot H.: Reactionary dentinogenesis. *Int J Dev Biol.* 1995, 39, 1, 273–280.
21. Malz M., Oliviera E.F., Fontanella V., Carminatti G.: Deep caries lesions after incomplete dentine caries removal: 40-month follow-up study. *Caries Res.* 2007, 41, 6, 493–496.
22. Schwendice F., Dörfer C.E., Paris S.: Incomplete caries removal: a systemic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2013, 92, 4, 306–314.
23. Murray P.E., Windsor L.J., Smyth T.W., Hafez A.A., Cox C.F.: Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002, 13, 6, 509–520.
24. Odabaş M.E., Cinar C., Tulunoğlu O., Işık B.: A new haemostatic agent's effect on the success of calcium hydroxide pulpotomy in primary molars. *Pediatr Dent.* 2011, 33, 7, 529–534.
25. Cohenca N., Paranjpe A., Berg J.: Vital pulp therapy. *Dent Clin North Am.* 2013, 57, 1, 59–73.
26. Matsuo I., Nakanishi T., Shimizu H., Ebisu S.: A clinical study of direct pulp capping applied to carious-exposed pulps. *J Endod.* 1996, 22, 10, 551–556.
27. Handa K., Koike T., Hayashi K., Saito T.: Application of high-frequency radio waves to direct pulp capping. *J Endod.* 2013, 39, 9, 1147–1150.
28. Costa C.A., Hebling J., Hanks C.T.: Current status of pulp capping with dentin adhesive system: a review. *Dent Mater.* 2000, 16, 3, 188–197.
29. Dammashke T., Leidinger J., Schäfer E.: Long-term evaluation of direct pulp capping treatment outcomes over an average period of 6,1 years. *Clin Oral Investig.* 2010, 14, 5, 559–567.
30. Al-Hiyasat A.S., Barrieshi-Nusair K.M., Al-Omari M.A.: The radiographic outcomes of direct pulp capping procedures performed by dental students: a retrospective study. *J Am Dent Assoc.* 2006, 137, 12, 1699–1705.
31. Barthel C.R., Rosenkranz B., Leuenberg A., Roulet J.F.: Pulp capping of carious exposures: treatment outcome after 5 and 10 years: a retrospective study. *J Endod.* 2000, 26, 9, 525–528.
32. Dammashke T.: The history of direct pulp capping. *J Hist Dent.* 2008, 56, 1, 9–23.
33. Zaleski W., Ilewicz L., Stojko A.: Próby zastosowania impregnowanych opłków kości wołowej do biologicznego leczenia odsłoniętej miazgi zębowej. *Czas Stom.* 1966, 12, 1315–1320.
34. Molven O.: Dental pulp lesions covered with albumin. *Oral Surg.* 1970, 30, 3, 413–424.
35. Chang S.W.: Chemical characteristics of mineral trioxide aggregate and its hydration reaction. *Restor Dent Endod.* 2012, 37, 4, 188–193.
36. Cox C.F., Sübay R.K., Ostro E., Suzuki S., Suzuki S.H.: Tunnel defects in dentin bridges: their formation following direct pulp capping. *Oper Dent.* 1996, 21, 1, 4–11.
37. Graham L., Cooper P.R., Cassidy N., Nor J.E., Sloan A.J., Smith A.J.: The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine Matrix components. *Biomaterials.* 2006, 27, 14, 2865–2873.
38. Ausschill T.M., Arweiler N.B., Hellwig E., Zamani-Alaei A., Sculean A.: Success rate of direct pulp capping with calcium hydroxide. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2003, 113, 9, 946–952.
39. Hilton T.J., Ferrancane J.L., Mancl L.: Comparison of CaOH with MTA for direct pulp capping: a PBRN randomised clinical trial. *J Dent Res.* 2013, 92 (7 suppl), 16–22.
40. Schröder U.: Effects of calcium hydroxide-containing pulp capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation. *J Dent Res.* 1985, 64, 541–58.
41. Hilton T.J.: Keys to clinical success with pulp capping: a review of the literature. *Oper Dent.* 2009, 32, 193–197.
42. Ghodduji J., Forghani M., Parisay I.: New approaches in vital pulp therapy in permanent teeth. *Iranian Endodontic Journal.* 2014, 9, 1, 15–22.
43. Murray P.E., Hafez A.A., Smith A.J., Cox C.F.: Bacterial microleakage and pulp inflammation associated with various restorative materials. *Dent Mater.* 2002, 18, 470–478.
44. Horsted P., Søndergaard B., Thylstrup A., El Atter K., Fejerskov O.: A retrospective study of direct pulp capping with calcium hydroxide compounds. *Endod Dent Traumatol.* 1985, 1, 29–34.
45. Baume L.J., Holz J.: Long term clinical assessment of direct pulp capping. *Int Dent J.* 1981, 31, 251–260.
46. Lan W.H., Lan W.C., Wang T.M., Lee Y.L., Tseng W.Y., Lin C.P. et al.: Cytotoxicity of conventional and modified glass ionomer cements. *Oper Dent.* 2003, 28, 3, 251–259.
47. Silva G.A., Lanza L.D., Lopes-Júnior N., Moreira A., Alves J.B.: Direct pulp capping with a dentin bonding system in human teeth: a clinical and histological evaluation. *Oper Dent.* 2006, 31, 297–307.
48. Onur M.A., Tasman F., Cehreli Z.C., Gümrukçüoğlu A.: Effect of a fifth-generation bonding agent on vascular responses in rats. *J Endod.* 2002, 26, 407–409.
49. Tasman F., Cehreli Z.C., Onur M.A., Gümrukçüoğlu A.: Effect of different single-bottle dentin adhesives on vascular responses in rat carotid artery. *Am J Dent.* 2000, 13, 337–339.
50. Accorine M.L., Loguerico A.D., Reis A., Costa C.A.: Response of human pulps capped with different self-etch adhesive systemy. *Clin Oral Investig.* 2008, 12, 2, 119–127.
51. Cui C., Zhou X., Chen X., Fan M., Bianka Z., Chen Z.: The adverse effect of self-etching adhesive systems on dental pulp after direct pulp capping. *Quintessence Int.* 2009, 40, 6, 26–34.
52. Maddux W.F., Abebe W., Schuster G.S., Mozaffari M.S.: Effects of dental resin components on vascular reactivity. *J Biomed Mater Res.* 2002, 61, 4, 572–580.
53. Prager M.: Pulp capping with the total-etch technique. *Dent Econ.* 1994, 84, 1, 78–79.
54. Onur M.A., Cehreli Z.C., Tasman F., Gumrukcuoglu A.: Effects of self-etching primers on vascular responses in rat carotid artery. *J Oral Rehabil.* 2004, 31, 574–578.
55. Asgari S., Motazedian H.R., Parirokh M., Eghbal M.J., Kheirieh S.: Twenty years of research on mineral trioxide aggregate: a scientometric report. *Iran Endod J.* 2013, 8, 1, 1–5.
56. Holland R., Filho J.A., de Souza V., Nery M.J., Bernabé P.F., Junior E.D.: Mineral trioxide aggregate repair of lateral root perforations. *J Endod.* 2001, 27, 4, 281–284.
57. Bègue-Kirn C., Smith A.J., Loriot M., Kupferle C., Ruch J.V., Lesot H.: Comparative analysis of TGF beta s, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and in vitro-induced odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol.* 1994, 38, 3, 405–420.
58. Luketic S., Jukic S., Anicic I., Šegovic S., Kaleni S.: Coronal microleakage of two root-end filling materials using a polymicrobial marker. *J Endod.* 2008, 34, 201–203.
59. Accorine M.L., Loguerico A.D., Reis A., Carneiro E., Grande R.H., Murata S.S. et al.: Response of human dental pulp capped with MTA and calcium hydroxide powder. *Oper Dent.* 2008, 33, 488–495.
60. Paranjpe A., Smoot T., Zhang H., Johnson J.D.: Direct contact with mineral trioxide aggregate activates and differentiates human dental pulp cells. *J Endod.* 2011, 37, 12, 1691–1695.
61. Witherspoon D.E., Small J.C., Harris G.Z.: Mineral trioxide aggregate pulp potomies: a case series outcomes assessment. *J Am Dent Assoc.* 2006, 137, 5, 610–618.
62. Eskandarizadeh A., Shahpasandzadeh M.H., Shahpasandzadeh M., Torabi M., Parirokh M.: A comparative study on dental pulp response to calcium hydroxide, white and grey mineral trioxide aggregate as pulp capping agents. *J Conserv Dent.* 2011, 14, 4, 351–355.
63. Min K.S., Park H.J., Lee S.K., Park S.H., Hong C.U., Kim H.W. et al.: Effect on mineral trioxide aggregate on dentin bridge formation and expression of dentin sialoprotein and here oxygenase-1 in human dental pulp. *J Endod.* 2008, 34, 666–670.

64. *Nair P.N., Duncan H.F., Pitt Ford T.R., Luder H.U.*: Histological, ultra-structural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomised controlled trial. *Int Endod J.* 2008, 41, 128–150.
65. *Faraco I.M., Holland R.*: Response of the pulp of dogs to capping with mineral trioxide aggregate or a calcium hydroxide cement. *Dent Traumatol.* 2001, 17, 163–166.
66. *Mente J., Geletneky B., Ohle M., Koch M.J., Friedrich Ding P.G., Wolff D. et al.*: Mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping: an analysis of the clinical treatment outcome. *J Endod.* 2010, 36, 5, 806–813.
67. *Parirokh M., Torabinejad M.*: Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review – Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *J Endod.* 2010, 36, 1, 16–27.
68. *Dammaschke T., Gerth H.U., Züchner H., Schäfer E.*: Chemical and physical surface and bulk material characterisation of white ProRoot MTA and two Portland cements. *Dent Mater.* 2005, 21, 731–738.
69. *Islam I., Chang H.K., Yap A.U.*: Comparison of the physical and mechanical properties of MTA and Portland cement. *J Endod.* 2006, 32, 193–197.
70. *Nowicka A., Lipski M., Parafiniuk M., Sporniak-Tutak K., Lichota D., Kosierkiewicz A. et al.*: Response of human dental pulp capped with Biodentine and mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2013, 39, 6, 743–747.
71. *Milani A.S., Shakouie S., Borna Z., Sighari Deljavan A., Asghari Jafarabadi M., Pournaghi Azar F.*: Evaluating the effect of resection on the sealing ability of MTA and CEM Cement. *Iran Endod J.* 2012, 7, 3, 134–138.
72. *Abbasipour F., Akheshteh V., Rastqar A., Khalilkhani H., Asgary S., Janahmadi M.*: Comparing the effects of mineral trioxide aggregate and calcium enriched mixture on neuronal cells using an electrophysiological approach. *Iran Endod J.* 2012, 7, 2, 79–87.
73. *Zarrabi M.H., Javidi M., Jafarian A.H., Joushan B.*: Histologic assessment of human pulp response to capping with mineral trioxide aggregate and a novel endodontic cement. *J Endod.* 2010, 36, 11, 1778–1781.
74. *Laurent P., Camps J., About I.*: Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int Endod J.* 2012, 45, 439–448.
75. *Koubi G., Colon P., Franquin J.C., Hartmann A., Richard G., Faure M.O. et al.*: Clinical evaluation of the performance and safety of a new dentine substitute, Biodentine, in the restoration of posterior teeth: a prospective study. *Clin Oral Investig.* 2013, 17, 243–249.
76. *Raskin A., Eschrich G., Dejou J., About I.*: In vitro microleakage of Biodentine as a dentin substitute compared to Fuji II LC cervical lining restorations. *J Adhes Dent.* 2012, 14, 535–542.
77. *Koubi S., Elmeneri H., Koubi G., Tassarey H., Camps J.*: Quantitative evaluation by glucose diffusion of microleakage in aged calcium silicate-based open-sandwich restoration. *Int J Dent* 2012, doi:10.1155/2012/105863 [Epub 2011 Dec 12].
78. *Laurent P., Camps J., De Méo M., Déjou J., About I.*: Induction of specific cell responses to a Ca3SiO5-based posterior restorative material. *Dent Mater.* 2008, 24, 1486–1494.
79. *Tran X.V., Gorin C., Willig C., Barokh B., Pellat B., Ducup F. et al.*: Effect of a calcium-silicate-based restorative cement on pulp repair. *J Dent Res.* 2012, 91, 1166–1171.
80. *Asgary S., Shahabi S., Jafarzadeh T., Amini S., Kheirieh S.*: The properties of a new endodontic material. *J Endod.* 2008, 34, 8, 990–993.
81. *Harandi A., Forghani M., Ghodousi J.*: Vital pulp therapy with three different pulpotomy agents in immature molars: a case Report. *Iran Endod J.* 2013, 8, 3, 145–148.
82. *Bidar M., Disfani R., Asgary S., Forghani M., Gharagozlo S., Rouhani A.*: Effect of calcium hydroxide premedication on the marginal adaptation of calcium-enriched mixture cement apical plug. *Dent Res J (Isfahan).* 2012, 9, 6, 706–709.
83. *Asgary S., Eghbal M.J., Parirokh M., Ghanavati F., Rahimi H.*: A comparative study of histologic response to different pulp capping materials and a novel endodontic cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008, 106, 4, 609–614.
84. *Tabarsi B., Parirokh M., Eghbal M.J., Haghdoost A.A., Torabzadeh H., Asgary S.*: A comparative study of Dental pulp response to several pulpotomy agents. *Int Endod J.* 2010, 43, 7, 565–571.
85. *Torabzadeh H., Asgary S.*: Indirect pulp therapy in a symptomatic mature molar using calcium enriched mixture cement. *J Conserv Dent.* 2013, 16, 1, 83–86.
86. *Kiatwateeratana T., Kintarak S., Piwat S., Chankanka O., Kamaol-matyakul S., Thearmonree A.*: Partial pulpotomy on caries-free teeth using enamel matrix derivative or calcium hydroxide: a randomized controlled trial. *Int Endod J.* 2009, 42, 7, 584–592.
87. *Nakamura Y., Hammarström L., Lundberg E., Ekdahl H., Matsumoto K., Gestrelus S. et al.*: Enamel matrix promotes reparative processes in the dental pulp. *Adv Dent Res.* 2001, 15, 105–107.
88. *Nakamura Y., Hammarström L., Matsumoto K., Lyngstadaas S.P.*: The induction of reparative dentine by enamel proteins. *Int Endod J.* 2002, 35, 5, 407–417.
89. *Parolia A., Kundabala M., Rao N.N., Acharya S.R., Agrawal P., Mohan M. et al.*: A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. *Aust Dent J.* 2010, 55, 1, 59–64.
90. *Ahangari Z., Naseri M., Jalili M., Mansouri Y., Mashhadiabbas F., Torkaman A.*: Effect of propolis on dentin regeneration and the potential role of dental pulp stem cell in Guinea pigs. *Cell J.* 2012, 13, 4, 223–228.
91. *Moazzami F., Ghahramani Y., Tamaddon A.M., Nazhavani A.D., Adl A.*: A histological comparison of a new pulp capping material and mineral trioxide aggregate in rat molars. *Iran Endod J.* 2014, 9, 1, 50–55.