

Bölüm 20

PULPA KUAFAJ MATERYALLERİNİN BİYOUYUMLULUKLARI VE SİTOTOKSİSİTELERİ

Handan YILDIRIM¹

Sevda ÖZTÜRK YEŞİLİRMAK²

GİRİŞ

Pulpa tedavileri; çürük, travma ya da iyatrojenik nedenlere bağlı olarak etkilenmiş diş pulpasının canlılığının korunmasını ve sürdürülmesini hedefler¹. Pulpa tedavilerinin endikasyonları; pulpanın canlı olup olmamasına, geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz pulpitis olup olmamasına göre değişmektedir^{2,3}.

Umut vaat edici şekilde pulpa biyolojisi ve histolojisi hakkında çalışmalar arttıkça, vital pulpa tedavilerinde sonuçları daha öngörülebilir tedaviler yapılacağı düşünülmektedir⁴. Dişin canlılığını korumayı ve devam ettirmeyi amaçlayan tedaviler **vital pulpa tedavileri** olarak tanımlanmaktadır. Vital pulpa tedavileri; çürük, travma veya iyatrojenik sebepler sonucu dişlerde meydana gelen geri dönüşümlü pulpa hasarlarını, pulpa canlılığını ve fonksiyonunu koruyarak tedavi etmeyi amaçlar⁵. Vital pulpa tedavileri, indirekt pulpa kuafajı ve direkt pulpa kuafajı olarak adlandırılan iki terapötik yaklaşımdan oluşmaktadır^{5,6}.

Tamir dentini oluşturma kapasitesini kaybetmemiş ve enfekte olmamış pulpanın travma veya restoratif işlemler esnasında ekspoz edilmesi halinde üzerinin biyouyumlu bir materyal ile örtülerek canlılığının devam ettirilmesi ve reperatif dentin oluşumunun uyarılmasını amaçlayan tedavi şekli **direkt pulpa kuafajı** olarak tanımlanmıştır^{7,8}. Direkt pulpa kuafajının endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır⁷:

- Hastada sistemik olarak kontrendikasyon oluşturacak herhangi bir hastalığının olmaması
- Pulpada hiperemi evresinden daha ileri aşamadaki iltihapsal değişikliklerin olmaması

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD., yildirimhandan91@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Beykent Üniversitesi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD., sevdaozturk@outlook.com

- Ekspoz bölgesinin 1mm'den daha küçük olması
- Ekspoz bölgesinin kan ve/veya tükürük ile kontamine olmaması
- Ekspoz sayısının bir ile sınırlı olması
- Ekspoz bölgesindeki kanamanın açık renkli olması ve beş dakikadan fazla sürmemesi

Direkt pulpa kuafajının başarısı tedavinin yapıldığı şartlara, hastanın yaşına, pulpa ekspozunun yeri ve büyüklüğüne, kanama kontrolünün sağlanıp sağlanamamasına, pulpanın kan ve/veya tükürükle enfekte olup olmamasına, pulpanın irritasyona maruz kalma süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ayrıca kullanılan kuafaj materyalinin hem pulpayı termal ve fiziksel uyarılara karşı koruyucu bir bariyer oluşturması, hem de pulpa ve restorasyon arasında yeni dentin köprüsü oluşumunu uyarması gerektiği bildirilmiştir⁸⁻¹⁰.

İndirekt pulpa kuafajı, derin dentin çürüğü olgularında enfekte dentin tamamen temizlendikten sonra veya travmaya bağlı kırılan dişte pulpaya yakın ancak üzerinde ince bir tabaka dentin dokusunun olduğu, geri dönüşümsüz dejenerasyon semptomları göstermeyen dişlerde uygulanabilmektedir¹¹. İndirekt pulpa kuafajı sonrası beklenen faydalar aşağıda sıralanmaktadır:

- Nötralizasyon: Çürük mikroflorasının azalması sonucu asidik, enfekte ve yumuşamış dentinin sertleşmesi
- Termal ve fiziksel uyarılara karşı pulpanın korunarak kan dolaşımının düzeltilmesi
- Fibroblastların, farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin ve odontoblastların uyarılması
- Pulpanın vitalitesinin idame ettirilmesi⁷.

Son yıllarda vital pulpa tedavisine duyulan ilgi artış göstermiştir. İndirekt pulpa kuafajında başarılı sonuçlar elde edildiği birçok çalışmada bildirilmişken, direkt pulpa kuafajı için aynı başarının elde edilmediği bildirilmiştir¹².

Dental tedaviler sırasında bağ dokusu ile direkt temas edecek materyaller kullanılacak ise materyalin biyoyumluluğu o materyalde aranan en önemli özellik haline gelir ve materyallerin sitotoksik özellikleri bu dokularca kabul edilebilecek düzeyde olmalıdır. Ayrıca kullanılan ideal kuafaj ajanı toksik olmamalı, nem varlığında sertleşebilmeli, kan ve tükürükten etkilenmemeli, bakteri ve doku sıvılarına karşı koruyucu bariyer oluşturmalı, kalsiyum hidroksit salmalı, sert doku oluşumunu uyarmalı, antibakteriyel olmalıdır. Biyoyumluluk; bir materyalin canlı dokular ile temas etmesi halinde vücut sistemine uygun cevap verebilme, kendini çevreleyen dokuların normal fonksiyonlarına engel olmama, sistemik veya lokal toksisite oluşturmama, alerjik, iltihabik, mutajenik ve karsinojenik doku reaksi-

yonları oluşturmama yeteneği olarak tanımlanmaktadır¹³. Bu derleme çalışmasında ele alınan materyallerin kuafaj materyali, retrograd dolgu materyali, kök kanal dolgu materyali ve perforasyon tamir materyali olarak kullanım endikasyonları bulunmaktadır. Bu materyallerin bağ dokusuyla teması halinde içerikleri kan ve doku sıvıları ile vücuda geçebilmektedir¹⁴.

Bir materyalin biyolojik olarak uyumlu olabilmesi için, o materyalin konakla uyumlu olması gerekmektedir^{15,16}. Biyolojik olarak uyumlu olmayan materyaller, hücresel dejenerasyon ve nekroz gibi farklı reaksiyonlara neden olabilirler¹⁷. Doku ile direkt teması halinde, normal metabolizmayı ve fizyolojik işleyişi değiştirebilirler¹⁸. Tüm bu bilgiler ışığında bir materyalin ağız içinde kullanılabilmesi için biyouyumlu olması kaçınılmazdır¹⁹.

PULPA KUFAJ MATERYALLERİ VE ÖZELLİKLERİ

1. Kalsiyum Fosfat Simanı
2. Kalsiyum Hidroksit [Ca(OH)_2]
3. Çinko Oksit Öjenol (ZOE) Simanı
4. Kortikosteroidler ve Antibiyotikler
5. Polikarboksilat Siman
6. İnert (tepkimeye girmeyen, etkisiz) Materyaller
7. Kollajen
8. Adeziv Rezinler ve Bonding Ajanları
9. Cam İyonomer Siman/ Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman (CİS/ RMCİS)
10. Hidroksiapatit
11. Lazerler
12. Mineral Trioksit Agregat (MTA)
13. Mine Matriks Türevleri (MMT)
14. Büyüme Faktörleri
15. Kemik Sialoproteini (BSP)
16. Biyoseramikler
17. Portland Simanı
18. Enzimler
19. Yeni Endodontik Siman (NEC)
20. Kalsiyumla Zenginleştirilmiş Karışım (CEM)
21. Emdogain (EMD)
22. Odontojenik Ameloblast ile İlişkili Protein (ODAM)
23. Castor Oil Bean Simanı (COB)
24. Rezin Modifiye Kalsiyum Silikat (Theracal)²⁰.

KALSİYUM FOSFAT SİMAN

Kalsiyum fosfat siman, biyoyumluluğu, yüksek basma dayanımı ve hidrok-siapatite dönüşebilme kapasitesi özellikleri ile uygun bir tedavi seçeneği olarak görülmesine rağmen, pulpa dokusu ile direkt temasında irritan özellikte olduğu bildirilmiştir²⁰. Bu nedenle klinikte pulpa kuafaj materyali amacıyla yaygın olarak kullanılmamaktadır.

KALSİYUM HİDROKSİT [Ca(OH)²]

Kalsiyum Hidroksit, Hermann tarafından 1921'de diş hekimliğine tanıtılmasından bu yana yıllardır pulpa kuafaj materyalleri arasında 'altın standart' olarak kabul edilmiş, yeni geliştirilen materyallerin biyoyumlulukları ve etkilerinin araştırılmasında kontrol materyali olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun yıllardır diş hekimliğinde kullanılmasına rağmen, Ca(OH)² esaslı materyaller ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir²¹.

Ca(OH)² esaslı materyaller, direkt ve indirekt pulpa kuafaj tedavilerinde sıklıkla tercih edilirler. Pulpa dokusunun ekspoz olduğu bölgede farklılaşmamış hücrelerin, sert doku oluşumunu indükleyen odontoblastlara dönüşümünü uyarmaktadır. Tamir dentini oluşturma kapasitesinin, Ca(OH)²'in biyoindüktif özelliğinin bir sonucu değil; irrite edici özelliğine bağlı olarak uyarılan pulpanın savunma mekanizmasından kaynaklandığı bildirilmiştir²².

ÇİNKO OKSİT OJENOL (ZOE) SİMAN

ZOE simanının; analjezik ve antiseptik özellikleri ile dentin kanallarını tıkayarak bakterilerin pulpaya geçişini azaltması sayesinde, özellikle derin kavitelerde pulpal iyileşmeyi stimüle ettiği bildirilmiştir²³.

Ancak ağız dokuları ile direkt teması halinde irritan olması, düşük basma dayanımı, abrazyona karşı düşük direnç göstermesi ve ağız sıvıları ile teması sonucu hızla bozulması gibi dezavantajları olduğu belirtilmiştir²⁴. Glass ve Zander, ZOE simanın pulpa ile direkt teması halinde kronik enflamasyona neden olduğu, dentin köprüsünün oluşmadığı ve pulpal nekrozla sonuçlandığı bildirilmiştir²⁵.

KORTİKOSTEROİDLER VE ANTİBİYOTİKLER

Hidrokortizon, Cleocin, Kortizon, Ledermix, Penisilin, Neomisin, Keflin gibi kortikosteroidler ve antibiyotikler; pulpal enflamasyonu önlemek için Ca(OH)² ile kombine edilerek kullanılmıştır²⁰. Ancak pulpa kuafaj materyali olarak kullanımları yaygın değildir.

POLİKARBOKSİLAT SİMAN

McWalter ve ark.ları, bu simanın kalsifiye bariyer oluşumunu sağlamadığını bildirmişlerdir²⁶. Bu nedenle, bu siman pulpa kuafajında klinik olarak tercih edilmemektedir.

İNERT MATERYALLER

Bhaskar ve ark.ları ile Heys ve ark.ları; isobütil siyanoakrilat ve trikalsiyum fosfat seramiği direkt pulpa kuafaj ajanı olarak incelemişler ve azalmış enflamasyona eşlik eden tahmin edilemeyen dentin köprüsü oluşumunu bildirmişlerdir. Ancak bu materyallerin hiçbiri pulpa kuafaj materyali olarak uygun görülmemiştir²⁷.

KOLLAJEN

Kollajen liflerin, Ca(OH)²⁷ten daha az irritasyona yol açtığı ancak oluşan dentin köprüsünün Ca(OH)²⁷ten çok daha ince olduğu bildirilmiştir^{4,20,28}.

ADEZİV REZİNLER VE BONDİNG AJANLARI

Son yıllarda self-etch adeziv sistemlerin pulpa kuafaj materyali olarak kullanılması için çalışmalar yapılmıştır. Ancak sonuçlar minimal pulpa dokusu tamirinin ötesine gidememiştir. Plazma ekstravazasyonu, adeziv polimerizasyonunu olumsuz etkileyebilmekte ve toksik etkinin artmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, rezin monomerlerin pulpaya geçişi, yabancı cisim reaksiyonuna yol açarak enflamasyona neden olmaktadır.

Modena ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, kompozit rezin ve adeziv sistemlerde bulunan Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, HEMA gibi monomerlerin fibroblastlarla direkt temas etmesi halinde toksik olduğu belirtilmiştir. Adeziv sistemlerle yapılan direkt pulpa kuafajının insan pulpa hücrelerinde, bakteri varlığı olmaksızın pulpa irritasyonuna yol açtığı görülmüştür. Dentin bonding ajanlarının ve rezinle güçlendirilmiş cam iyonomer simanın da aslında pulpa dokusuna sitotoksik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Ca(OH)²⁷in adeziv rezinlerle karşılaştırıldığında çok daha başarılı bir pulpa tamir materyali olduğu da bildirilmiştir²⁹. Bu nedenle adeziv rezinler ve bonding ajanlarının pulpa kuafaj materyali olarak uygun olmadığı görülmektedir.

CAM İYONOMER SİMAN/ REZİN MODİFİYE CAM İYONOMER SİMAN (CİS/ RMCİS)

CİS; indirekt kuafaj materyali olarak kullanıldığında, oldukça biyouyumlu bir materyaldir. CİS'ler diş dokularına kimyasal olarak bağlanabilmektedir, ayrıca

fluorid içerdikleri için antikaryojenik özelliğe sahip, biyouyumlu ve pulpa tarafından iyi tolere edilebilen simanlardır. En büyük avantajlarından bir diğeri nemli yüzeylere bağlanabilme özelliği olduğu, böylece restorasyon ve diş arasında mükemmel bir sızdırmazlık sağlandığı belirtilmiştir. Ancak, simanın uygulanması esnasında su ve tükürükle erken teması halinde mekanik özelliklerinin önemli ölçüde azalması gibi dezavantajları da mevcuttur.

Geleneksel CİS'lerin avantajlarının geliştirilip, dezavantajlarının önüne geçmek yapılarına rezin monomer eklenerek RMCİS materyalleri geliştirilmiştir. RMCİS'ler, pulpa üzerinde min 0,5- 1 mm dentin dokusunun varlığında bile indirekt kuafaj materyali olarak başarılı olduğu bildirilmiştir. Ancak, direkt kuafaj ajanı olarak kullanıldığında kronik enflamasyona neden olduğu ve sert doku oluşumunu uyarmadığı bildirilmiştir. Pulpa kuafaj materyali olarak Vitrebond (3M ESPE, St Paul, Minn, USA) kullanıldığı bir çalışma sonucu geniş nekrotik alana sahip, sert doku oluşumunun görülmediği, orta şiddetten şiddetliye kadar değişen enflamatuvar yanıt görülmüştür. Bu nedenle, RMCİS'in direkt kuafaj ajanı olarak kullanılması önerilmemektedir^{20,30}.

HİDROKSİAPATİT

Sentetik kalsiyum fosfat seramikler arasında termodinamik stabilitenin en yüksek olduğu ajandır. Nötral pH'a sahip olması nedeniyle diş dokularına biyouyumludur. Yeni mineralize olan dokular için iskelet oluşturma amacıyla kullanılabilir³¹. Ancak kuafaj ajanı olarak kullanımı yaygın değildir.

LAZERLER

İlk olarak 1985- 1987 yıllarında Melcer ve ark.ları tarafından CO² lazerin direkt pulpa kuafajında kullanılması önerilmiştir. Yasuda ve ark.larının sıçan pulpa hücrelerindeki mineralizasyon üzerine CO² lazer ışığının etkisinin incelendiği bir çalışmada, CO² lazer ışığının pulpa hücrelerindeki mineralizasyonu uyardığı tespit edilmiştir³².

Jayawardena ve ark.da Er:YAG lazer kullanımı sonrası pulpanın kalsiyum hidroksit ile kuafajının herhangi bir patolojik cevap oluşturmadan dentin köprüsü oluşumunu sağladığını bildirmişler. Nd: YAG lazer ile yapılan bir klinik çalışma sonucu, bu lazerin vital pulpa tedavilerinde terapötik fayda sağlayabileceğini bildirmişlerdir³³.

MİNERAL TRİOKSİT AGREGAT (MTA)

MTA, 1990'ların başlarında retrograd dolgu ve perforasyon tamir materyali olarak diş hekimliğine tanıtılmıştır²⁰. MTA materyali, Portland simanına benzer bir

kimyasal içeriğe sahiptir. Su bazlı ve gri renkli bir biyomateryaldir. MTA, biyoaktif bir materyal olarak çeşitli endodontik prosedürlerde ve pulpa kuafaj tedavilerinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır^{34,35}. Yüksek pH'a sahiptir. İyi örtüleme ve sızdırmazlık sağlar. Biyouyumlu bir materyaldir. Doku sıvılarıyla teması sonucu MTA üzerinden hidroksiapatit kristalleri salınmaktadır. MTA, mezenşimal kök hücrelerinin farklılaşmasını sağlamak ve pulpa hücrelerinin mineralizasyonunu hızlandırmaktadır²⁰.

MTA, diş dokuları tarafından iyi tolere edilebilen bir materyaldir, aynı zamanda sert doku oluşumunu arttırdığı da tespit edilmiştir³⁶. MTA, diğer kök ucu dolgu materyalleri ile karşılaştırıldığında, mutajenik olmayıp daha az sitotoksik olduğu da bildirilmiştir³⁷. Yapılan hayvan çalışmalarında ise MTA'nın sement oluşumuna izin verdiği ve amalgam, süper-EBA ve IRM'ye göre daha biyouyumlu olduğu gösterilmiştir^{38,39}. Köpekler üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında MTA materyali ve Portland simanın pulpotomi işlemlerinde kullanımı histolojik olarak incelenmiş ve her iki materyalin de pulpa kuafaj materyali olarak oldukça etkili olduğu görülmüştür⁴⁰. İnsan osteoblast hücreleri ile yapılmış *in vitro* çalışmalar, MTA'nın sitokin serbestleşmesini ve interlökin üretimini uyardığını, dolayısıyla MTA'nın inert bir materyal olmadığını, ancak sement ve kemik gibi sert doku oluşumuyla birlikte periodontal bağ dokusunun iyileşmesini etkin olarak sağladığını da göstermektedir^{41,42}.

Antimikrobiyal aktivite, OH⁻ iyonlarının artması, pH'ın yükselmesi ve bakterilerin yaşaması için uygun olmayan bir ortamın oluşturulmasıyla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, MTA'nın *Candida albicans*, *E. faecalis*, *S. aureus* ve *F. nucleatum*'a karşı antimikrobiyal etkili olduğu gösterilmiştir^{43,44}. Ayrıca Dominguez ve ark. ları tarafından, MTA'nın su ile karışımından sonra elde edilen alaşımın oksijen miktarının oldukça yoğun olduğu ve bu miktarın anaerobik mikroorganizmalar üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür⁴⁵. Pulpa hücreleri ile MTA'nın direkt temasta olması durumunda, hücrelerin aktivasyon seviyesinin arttığı, daha kalın bir dentin köprüsü olduğu, pulpa iyileşmesinin daha hızlı ve etkili sağlandığı bildirilmiştir. Histolojik olarak, Ca(OH)²'e göre pulpal enflamasyonun daha az görüldüğü, daha kalın kalsifiye köprü oluşumu görülmüştür⁴⁶.

MTA'nın Ca(OH)² ile karşılaştırıldığı *in vivo* bir çalışma sonuçlarına göre, MTA grubunda dentin tabakası ve odontoblastik tabakanın daha kalın olduğu gözlenmiştir. Hiperemi, nekroz ve iltihabın minimal düzeyde olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak MTA, direkt pulpa kuafaj tedavilerinde Ca(OH)²'ten daha başarılı bulunmuştur⁴⁷. Semptomatik sürekli dişlerde MTA ile pulpotomi işlemi uygulanmasından sonra yapılan değerlendirmede, hastaların hiçbirinde pulpotomi işleminden sonra ağrı gözlenmemiştir. Histolojik değerlendirmede, dentin

köprüsünün tüm örneklerde oluştuğunu, pulpaların canlı olduğu ve enflamasyon semptomları göstermediği bildirilmiştir⁴⁸.

Bazı araştırmacılar tarafından MTA'nın, Ca(OH)²'e göre daha kalın dentin köprüsü oluşumu sağladığı gösterilmiştir⁴⁹. Yüksek sızdırmazlık özelliği sayesinde geleneksel Ca(OH)² içerikli materyallere göre uzun dönem çalışmalarda daha başarılı bulunmuştur⁵⁰. MTA, pulpa kuafaj ajanı olarak oldukça biyoyumlu bir materyal olduğu çalışmalarla da desteklenmiştir. Ancak, sertleşme süresinin uzun ve pahalı olması nedeniyle rutin olarak pulpa kuafajında daha az tercih edilmektedir⁵¹.

MİNE MATRİKS TÜREVLERİ (MMT)

Yapıtaşlarını amelogenin proteini oluşturmaktadır. MMT, tamir dentini oluşumunu sağlamaktadır. MMT, MTA ve Ca(OH)²'in kuafaj materyali olarak insan dişinde bulunan kök hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasına etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; Ca(OH)²'in MMT ajanına göre daha fazla toksik olduğu, Ca(OH)²'i MMT ile kapladıklarında daha az toksisite gösterdiği ve MTA'nın proliferasyon ve hücre farklılaşmasını uyarmada tek başına etkili olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca kuafaj materyallerinin MMT ile kombine edildiğinde, kuafaj materyalinin biyoyumluluğunu arttırarak kuafaj tedavilerine olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir^{52,53}.

BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Büyüme faktörleri hücrelerin büyümesi, çoğalması ve farklılaşması için uyarıcı yeteneğe sahip doğal maddelerdir.

1. KEMİK MORFOGENİK PROTEİN (BMP)

Lianjia ve ark, BMP'lerin direkt kuafaj ajanı olarak kullanıldığında dentinogenezisi sağladığı, farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden odontoblast benzeri pulpa hücreleri ile osteodentin ve tübüler dentin oluşumunu uyardığı bildirilmiştir⁵⁴.

2. REKOMBİNANT İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 (RHIGF-I)

Sıçanların büyük azı dişleri üzerinde yapılan bir çalışmaya göre 28 gün sonunda dentin köprüsü oluşumunun Ca(OH)² ile aynı seviyede olduğunu bildirilmiştir⁵⁵.

3. DİĞER BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Sıçan büyük azı dişleri üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise epidermal büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-II,

plateletten türemiş büyüme faktörü-BB, TGF- β_1 gibi büyüme faktörlerini incelemiştir ve sadece TGF- β_1 'in dentin köprüsü oluşumunu ve iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir⁵⁶.

BIYOSERAMİKLER

MTA ile aynı endikasyonlara sahip Biodentin, BioAggregate, EndoSequence Kök Tamir Materyali (ERRM) gibi biyoseramik esaslı ürünler tanıtılmıştır.

1. BİODENTİN

Dentine benzer mekanik özellikler sergileyen yeni bir biyoaktif siman olarak geliştirilmiştir. Dentin yerine kullanılabilen bu biyoaktif materyalin, indirekt ve direkt kuafaj ajanı olarak kullanımı sonrası dentin köprüsü oluşumunu sağladığı gösterilmiştir. Bu özellikleriyle Ca(OH)²e alternatif olarak gösterilmektedir^{57,58}. Ca(OH)²e göre mekanik özelliklerinin daha iyi olması, ağız sıvılarında daha az çözünmesi ve daha sızdırmaz örtüleme sağlaması gibi avantajları mevcuttur⁵⁹⁻⁶¹.

Biodentin'in biyoyumluluğu, farklı hücre tipleri kullanılarak değerlendirilmiş, Biodentin'in yüzeyinde hidroksiapatit birikimine izin verdiği ve biyoaktivite sergilediği bildirilmiştir⁶². Yine Biodentin'in biyoaktivitesini gösteren bir başka çalışmada PBS (Phosphate buffered saline) solüsyonuna daldırıldıktan sonra Biodentin'in apatit formasyonu gösterdiği bulunmuştur⁶³. Hücre canlılığının incelendiği bir flow sitometri çalışmasında; Biodentin ve MTA'dan elde edilen özütlerde, en yüksek hücre canlılığı değerleri elde edilmiştir, MTA ile Biodentin materyalleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ve cam iyonomer simandan elde edilen özütlere maruz kalan hücrelerin ise en düşük hücre canlılığını gösterdiği bulunmuştur⁶⁴. Pseudo-odontoblastik hücrelerle (MDPC23) yapılan bir kültür çalışmasında, Biodentin varlığındaki hücre kültürleri ve ProRoot MTA varlığındaki hücre kültürleri kıyaslanmış ve Biodentin varlığındaki hücre kültürlerinde daha yüksek canlılık gösterdiği tespit edilmiştir⁶⁵. Ayrıca, Biodentin'in farklı kök hücrelerde osteoblast farklılaşmasını tetiklediği bildirilmiştir. ALP (Alkalen fosfataz), osteokalsin ve kemik sialoproteini içeren osteojenik genlerin mRNA seviyesi, 3 gün süreyle Biodentin'e maruz kaldıktan sonra artmıştır⁶⁶. Zanini ve ark.ları, Biodentin'e maruz kalan pulpa hücrelerinin, odontoblastlara farklılaştığını doğrulamıştır⁶⁷. Bir *in vitro* biyoyumluluk çalışmasında Biodentin'in, MTA'ya benzer düzeyde gingival fibroblast reaksiyonunu tetiklediği ve MTA ve Biodentin'in cam iyonomer simandan daha az toksik olduğu gösterilmiştir⁶⁴. Biodentin ile ilgili yapılan araştırmalar dikkate alındığında Biodentin'in kök ucu dolgu materyali ve perforasyon tamir materyali için iyi bir alternatif olabileceği görülmektedir.

2. ENDOSEQUENCE KÖK TAMİR MATERYALİ (ERRM)

Esas olarak kalsiyum silikat, zirkonyum oksit, tantalyum oksit ve kalsiyum fosfat monobazikten meydana gelmektedir. ERRM'nin sitotoksitesi birkaç yeni çalışmada incelenmiştir. Farklı hücre kültürleri kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmaların çoğu, ERRM'nin MTA ve MTA Angelus'a benzer minimal sitotoksite gösterdiğini bildirmişlerdir⁶⁸⁻⁷⁰.

Simanların antibakteriyel etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, ERRM ve Pro-Root MTA'nın planktonik *E. faecalis* hücreleri üzerinde benzer bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁷¹. Yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmada, ERRM ve ProRoot MTA'nın karşılaştırılabilir düzeyde antifungal biyofilm aktivitesi olduğu bildirilmiştir⁷². Angelus MTA, Endosequence Putty (ERRP), Dycal (Ca(OH)²) ve Ultra-blend (UBP) (ışıkla sertleşen Ca(OH)²)'in toksik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya göre, ERRP ve UBP'nin daha az sitotoksik olduğu bildirilmiştir⁷³.

PORTLAND SİMANI

Portland simanı, sertleşme mekanizması ve içeriği ile MTA'ya oldukça benzeyen, çimentodan oluşan ince bir tozudur. Cai ve ark.ları' nın yaptığı çalışmada, kuafaj materyallerinin bakteriyle kontamine pulpa üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İnsan pulpa hücreleri *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *S. gordonii*'yi içeren bir bakteri kolonisine maruz bırakılmadan önce; MTA, Portland simanı (PC), ve Ca(OH)² gibi kuafaj materyalleriyle birlikte ekilmiştir. Bu araştırmanın sonucunda: Hücre proliferasyonu üzerine MTA ve PC' nin belirgin bir etkisinin olmadığı, Ca(OH)² in ise hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini belirtmişler. PC, özellikle bakterilere maruz kaldıklarında hücre farklılaşmasını uyardığı belirtilmiştir. MTA ve Ca(OH)² bakteriyel enfeksiyondan bağımsız olarak farklılaşmayı inhibe ettiği belirtilmiştir. Sonuç olarak, PC en uygun ajan olduğu, bunu MTA'nın izlediği ve Ca(OH)² bakteriyel riskli pulpa hücrelerinin fonksiyonlarını destekleyen en az elverişli ajan olduğu bildirilmiştir⁷⁴.

ENZİMLER

1. HEM-OKSİJENAZ-1 (HO-1)

HO-1 uyarımı hücreyi hipoksik strese, nitrik oksit aracılı sitotoksiteye ve preenf-lamatuar sitokinlere karşı korumaktadır. Bizmut oksit içeren Portland simanının da pulpa hücrelerinden HO-1' in uyarımını sağlayarak, sitotoksik etkilere karşı pulpayı koruduğu bildirilmiştir⁷⁵.

2. SİMVASTATİN

Simvastatin, hiperlipidemi tedavisinde kullanılan, redüktaz inhibitörü bir ilaçtır. Statin, osteoblast fonksiyonunu aktive edip, osteoklast fonksiyonunu inhibe ederek kemik yapımını arttırmaktadır. Bu nedenle statin, dentin oluşumunu uyarabilmektedir. Statin, anjiyogenezisi uyarabilen, hem dentin hem de pulpa rejenerasyonunu sağlayabilen bir enzimdir. Ek olarak antienflamatuar etkiye sahip olması nedeniyle pulpa kuafajında dentin köprüsü oluşumunu hızlandıran bir ajan olarak kabul edilmiştir⁷⁶.

YENİ ENDODONTİK SİMAN (NEC)

NEC; kalsiyum oksit (CaO), kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, kalsiyum silikat, kalsiyum sülfat ve kalsiyum klorid içermektedir.

Zarrabi ve ark.ları, ortodontik amaçlı çekilmiş premolar dişlerde MTA ve NEC' i hem 2. hem de 8. haftalarda histolojik olarak incelemişler ve NEC' in daha az pulpal enflamasyonla beraber daha kalın dentin köprüsü oluşumu sağladığını tespit etmişlerdir^{77,78}.

EMDOGAİN (EMD)

EMD, Hertwig epitelyal kök kınından salgılanan ve dental papilladaki farklılaşan odontoblastlara dönüşebilen bir mine matriks türevidir. Mine mineralizasyonunun düzenlenmesinde ve periodontal doku oluşumunda rol almaktadır. Emdogain'in içerdiği kemik morfogenezis proteinini (BMP) benzeri moleküller, odontoblast farklılaşmasını ve dentin köprüsü oluşumunu uyarılmaktadır. Yapılan çalışmalar, EMD'nin enflamatuar sitokinleri baskıladığı ve yaralı pulpa dokusunda iyileşme sağlayabildiği bildirilmiştir⁷⁹.

Nakamura ve ark. ları, pulpa yaralanma sonrası EMD' nin iyileşme üzerindeki etkilerini 2. ve 4. haftalarda incelemişler ve EMD ile tedavi edilen dişlerde oluşan sert doku miktarının, Ca(OH)² ile tedavi edilen kontrol dişlerinin iki katından daha fazla olduğu tespit edilmiştir⁸⁰. Al-Hezaimi, ekspoz pulpa üzerinde EMD, Ca(OH)², ProRoot MTA ve beyaz Portland simanının etkilerini incelemiş ve EMD' nin MTA ve kalsiyum hidroksit ile kıyaslandığında daha düzenli ve kalın dentin köprüsü oluşumunu yaradığını bildirmişlerdir⁸¹.

ODONTOJENİK AMELOBLAST İLE İLİŞKİLİ PROTEİN (ODAM)

ODAM; ameloblastlardan ve odontoblastlardan salgılanmaktadır. Matriks metalloproteinaz 20' nin düzenlenmesi yoluyla mine mineralizasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Yang ve ark.ları, ODAM'ın direkt pulpa kuafaj ajanı olarak kullanıldığında reaksiyoner dentin oluşumunu hızlandırdığını bildirmişlerdir⁸².

THERACAL

TheraCal, vital pulpa tedavilerinde kullanılmak amacıyla tasarlanmış; kalsiyum silikat dolduruculu, rezin modifiye, ışıkla sertleşen, radyopak özelliklere sahip bir materyaldir. Sert doku oluşumunu kalsiyum salınımı yapma özelliği ile uyarılmaktadır ve odontoblast hücreleri tarafından iyi tolere edilebilmektedir²⁵.

TheraCal'in Biodentine ve MTA'ya benzer olarak dentini sızdırmaz şekilde örtüleme, mikrosızıntıyı önleme, hassasiyeti giderme ve pulpal iyileşmeyi uyarma özelliklerine sahiptir. Poggio ve ark.ları, agar difüzyon testleri kullanarak farklı pulpa kuafaj materyallerinin antimikrobiyal aktivitesini araştırmışlardır ve TheraCal' in, Dycal (Ca(OH)²) ile karşılaştırıldığında *S. salivarius* ve *S. sanguis* üzerinde önemli ölçüde daha az antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Ancak, *S. mutans*'a karşı test edildiğinde TheraCal' in Dycal (Ca(OH)²) ile benzer antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir⁸³. Materyalin biyouyumluluğunu değerlendiren Lee ve ark.ları, ProRoot MTA, Retro-MTA ve TheraCal kullanılarak köpek dişleri üzerinde yaptıkları parsiyel pulpotomi vakalarında, dişlerin sadece %33' ünde tam bir dentin köprüsü oluştuğunu gözlemlenmiştir⁸⁴. TheraCal' in çalışmada kullanılan materyaller arasında en az enflamatuar cevap ürettiğini bulmuştur. Araştırmacılar, bu sonucu malzemenin içeriğinde bulunan akrilik monomer Bis-GMA ile ilişkilendirmişlerdir. TheraCal' in yapılan kısa süreli çalışmalarda başarılı olduğu bildirilmiştir. İki yıl takipli bir klinik çalışmada, TheraCal' in (%93,3) antibakteriyel adeziv sistemi (Protect Bond, Kuraray) (%83,3) ve bir cam iyonomer siman (%66,6) ile kıyaslandığında direkt pulpa kuafajı açısından daha yüksek başarı oranlarına sahip olduğunu göstermiştir⁸⁵.

SONUÇ

Günümüzde yeni bir dental materyalin insanlarda uygulanmadan önce geniş kapsamlı testler ile biyouyumluluğunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Yeni geliştirilen pulpa kuafaj materyalleri, yeni doku oluşumunu uyarmada üstün özelliklere sahip olsalar bile sitotoksiste yönünden dikkatli olunmalı ve ilave araştırmalar yapılmalıdır. Umut vaat edici şekilde yakın gelecekte pulpa biyolojisi hakkında bilgiler arttıkça, vital pulpa tedavilerinde daha öngörülebilir sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Marchi JJ, Araujo FB, Fröner AM, Straffon LH, Nör JE. Indirect pulp capping in the primary dentition: A 4-year follow-up study. J Clin Pediatr Dent 2006; 31: 68-71.
2. Franzon R, Casagrande L, Pinto AS, Garcia-Godoy F, Maltz M, De Araujo FB. Clinical and radiographic evaluation of indirect pulp treatment in primary molars: 36 months follow-up. Am J Dent 2007; 20(3): 189-192.

3. Gruythuysen R, Van Strijp G, Wu MK. Long-term Survival of Indirect Pulp Treatment Performed in Primary and Permanent Teeth with Clinically Diagnosed Deep Carious Lesions. *J Endod* 2010; 36(9): 1490-1493.
4. Ghoddsu J, Forghani M, Parisay I. New Approaches in Vital Pulp Therapy in Permanent Teeth. *Iranian Endod J* 2014; 9(1): 15-22
5. Murray PE, Smith AJ, Windsor LJ, Mjor IA. Remaining dentine thickness and human pulp responses. *Int Endod J* 2003; 36: 33-43.
6. Smith AJ. Pulpal responses to caries and dental repair. *Caries Res* 2002; 36: 223-232.
7. Alaçam T. *Endodonti*. Ankara: Barış Yayınları; 2000.
8. Goldberg M, Smith AJ. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 13-27.
9. Aguilar P, Linsuwanont P. Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systemic review. *J Endod* 2011; 37: 581-587.
10. Ward J. Vital pulp therapy in cariously exposed permanent teeth and its limitations *Aust Endod J* 2002; 28: 29-37.
11. Al-Hiyasat AS, Barrieshi-Nusair KM, Al-Omari MA. The radiographic outcomes of direct pulp-capping procedures performed by dental students: a retrospective study. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1699-1705.
12. Rada RE. New options for restoring a deep carious lesion. *Dent Today* 2013; 32(3): 102, 104-5.
13. Komayabashi T, Zhu K. Innovative endodontic therapy for anti-inflammatory direct pulp capping of permanent teeth with a mature apex. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109:75-81
14. Wataha, J. C. (2001). Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent*. 86 (2). 203-209.
15. Kum, K. Y., Kim, E. C., Yoo, Y. J., Zhu, Q., Safavi, K., Bae, K. S. (2014). Trace metal contents of three tricalcium silicate materials: MTA Angelus, Micro Mega MTA and Bioaggregate. *Int Endod J*. 47 (7). 704-710.
16. Campbell, S. D. (2003). Biological compatibility of prosthodontic materials. *Int J Prosthodont*. 16 Suppl. 52-54.
17. J. C. (2001). Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent*. 86 (2). 203-209.
18. Hanks, C. T., Wataha, J. C., Sun, Z. (1996). In vitro models of biocompatibility: a review. *Dent Mater*. 12 (3). 186-193.
19. Edgerton, M., Levine, M. J. (1993). Biocompatibility: its future in prosthodontic research. *J Prosthet Dent*. 69 (4). 406-415.
20. Schmalz, G. (1997). Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clin Oral Investig*. 1 (4). 154-162.
21. Qureshi A, soujanya E, Nandakumar, Pratapkumar, Sambashivarao. Recent Advances in Pulp Capping Materials: An Overview. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(1): 316-321
22. Milosevic A. Calcium hydroxide in restorative dentistry. *J Dent* 1991; 19: 3-13.
23. Poggio C et.al. Cytocompatibility and Antibacterial Properties of Capping Materials. *The Scientific World J* 2014;1: 1-10.
24. McWalter GM, el-Kafrawy AH, Mitchell DF. Long-term study of pulp capping in monkeys with threagents. *J Am Dent Assoc* 1976; 93(1):105-10.
25. H.A. Zander, R.L. Glass, The healing of phenolized pulp exposure. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2 (1949), pp. 803-810
26. Köroğlu A, Ekren O, Kurtoglu C. Geleneksel ve Adeziv Dental Simanlar Hakkında Bir Derleme Çalışması. *Atatürk Üniv. Dış Hek. Fak. Derg.* 2012; 22(2): 205-216.
27. McWalter GM, el-Kafrawy AH, Mitchell DF. Long-term study of pulp capping in monkeys with threagents. *J Am Dent Assoc* 1976; 93(1):105-10.
28. Bhaskar SH et al. Human pulp capping with isobutyl cyanoacrylate. *J Dent Res* 1972: 50-51.

29. Dick HM, Carmichael DJ. Reconstituted antigen-poor collagen preparations as potential pulp-capping agents. *J Endod* 1980; 6(7):641-4.
30. Modena KC et.al. Cytotoxicity and biocompatibility of direct and indirect pulp capping materials. *J Appl Oral Sci* 2009; 17: 544-554.
31. Tarmin B, Hafez AA, Cox CF. Pulpal response to a resin-modified glass-ionomer material on nonexposed and exposed monkey pulps. *Quintessence Int* 1998; 29(8): 535-42.
32. Hayashi Y, Imai M, Yanagiguchi K, Vilorio IL, Ikeda T. Hydroxyapatite applied as direct pulp capping medicine substitutes for osteodentin. *J Endod* 1999; 25(4): 225-9.
33. Yasuda Y, Ohtomo E, Tsukuba T, Okamoto K, Saito T. Carbon dioxide laser irradiation stimulates mineralization in rat dental pulp cells. *Int Endod J* 2009; 42(10): 940-6.
34. Shiba H et al. Neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser irradiation abolishes the increase in interleukin-6 levels caused by peptidoglycan through the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in human pulp cells. *J Endod* 2009;35(3):373-6.
35. Dammaschke T et.al. Mineral trioxide aggregate for direct pulp capping: a histologic comparison with calcium hydroxide in rat molars. *Quintessence Int* 2010; 41: 20-30.
36. Leye Benoist F et.al. Evaluation of mineral trioxide aggregate (MTA) versus calcium hydroxide cement (Dycal) in the formation of a dentine bridge: a randomised controlled trial. *Int Dent J* 2012; 62: 33-39.
37. Haglund, R. et al. Effects of root-end filling materials on fibroblasts and macrophages in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(6):739-45.
38. Kettering, J. D. & Torabinejad, M. Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod.* 1995;21(11):537-9.
39. Torabinejad, M. et al. Histologic assessment of mineral trioxide aggregate as a root-end filling in monkeys. *J Endod.* 1997;23(11):225-8.
40. Torabinejad, M., Ford, T. R. P., Abedi, H. R., Kariyawasam, S. P. & Tang, H.-M. Tissue reaction to implanted root-end filling materials in the tibia and mandible of guinea pigs. *J Endod.* 1998;24(7):468-71.
41. Menezes, R., Bramante, C. M., Letra, A., Carvalho, V. G. G. & Garcia, R. B. Histologic evaluation of pulpotomies in dog using two types of mineral trioxide aggregate and regular and white Portland cements as wound dressings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(3):376-9.
42. De Deus, G., Ximenes, R., Gurgel-Filho, E., Plotkowski, M. & Coutinho-Filho, T. Cytotoxicity of MTA and Portland cement on human ECV 304 endothelial cells. *Int Endod J.* 2005; 38(9):604-9.
43. Koh, E. T., McDonald, F., Ford, T. R. P. & Torabinejad, M. Cellular response to mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 1998;24(8):543- 7.
44. Al-Nazhan, S. & Al-Judai, A. Evaluation of antifungal activity of mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2003;29(12):826-7.
45. Stowe, T. J., Sedgley, C. M., Stowe, B. & Fenno, J. C. The effects of chlorhexidine gluconate (0.12%) on the antimicrobial properties of tooth-colored ProRoot mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2004;30(6):429-31.
46. Dominguez, M. S., Witherspoon, D. E., Gutmann, J. L. & Opperman, L. A. Histological and scanning electron microscopy assessment of various vital pulp-therapy materials. *J Endod.* 2003;29(5):324-33
47. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-Part III: clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J Endod* 2010; 36: 400-413.
48. Bogen G, Kim JS, Bakland LK. Direct pulp capping with mineral trioxide aggregate: an observational study. *J Am Dent Assoc* 2008;139(3): 305-15.
49. Witherspoon DE. Vital pulp therapy with new materials: new directions and treatment perspectives-permanent teeth. *Pediatr Dent* 2008; 30: 220-224.
50. Torabinejad M, Parirokh M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-Part II: leakage and biocompatibility investigations. *J Endod* 2010; 36: 190-202.

51. Tandheekld NT. Endodontics in new motion: new concepts, materials and techniques: Hydraulic Calcium Silicate Cements 2015. 122(7-8): 405-14.
52. Güven EP, Yalvaç ME, Şahin F, Yazıcı MM, Rizvanov AA, Bayırlı G. Effect of Dental Materials Calcium Hydroxide-containing Cement, Mineral Trioxide Aggregate, and Enamel Matrix Derivative on Proliferation and Differentiation of Human Tooth Germ Stem Cells. *J Endod* 2011; 37(5): 650-656.
53. Niinuma A. Newly developed resinous direct pulp capping agent containing calcium hydroxide (MTYA1-Ca) *Int Endod J* 1999; 32(6): 475-83.
54. Lianjia Y, Yuhao G, White FH. Bovine bone morphogenetic protein-induced dentinogenesis. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (295): 305-12.
55. Lovschall H, Fejerskov O, Flyvbjerg A. Pulp-capping with recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) in rat molars. *Adv Dent Res* 2001; 15: 108-12.
56. Hu CC, Zhang C, Qian Q, Tatum NB. Reparative dentin formation in rat molars after direct pulp capping with growth factors. *J Endod* 1998; 24(11): 744-51.
57. Goldberg M et.al. Application of bioactive molecules in pulp-capping situations. *Adv Dent Res* 2001; 15: 91-5.
58. Nowicka A et.al. Response of human dental pulp capped with biodentine and mineral trioxide aggregate. *J Endod* 2013; 39: 743-7.
59. Foreman PC, Barnes IE. Review of calcium hydroxide. *Int Endod J* 1990; 23: 283-97.
60. Aljandan B, AlHassan H, Saghah A, Rasheed M, Ali AA. The effectiveness of using different pulp-capping agents on the healing response of the pulp. *Indian J Dent Res* 2012; 23: 633-7.
61. Han L, Okiji T. Bioactivity evaluation of three calcium silicate-based endodontic materials. *Int Endod J* 2013; 46: 808-14.
62. Camilleri, J., Sorrentino, F. & Damidot, D. Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. *Dent Mater.* 2013; 29(5):580-93.
63. Goldberg, M. et al. Emerging trends in (bio) material researches. Biocompatibility or cytotoxic effects of dental composites. Oxford, uK: Coxmoor Publishing, 2009; 181-203.
64. Zhou, H.-m. et al. In vitro cytotoxicity evaluation of a novel root repair material. *J Endod.* 2013; 39(4):478-83.
65. Pérard, M. et al. Spheroid model study comparing the biocompatibility of Biodentine and MTA. *J Mater Sci: Mater Med.* 2013;24(6):1527-34.
66. Lee, B.-N. et al. Effects of 3 endodontic bioactive cements on osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells. *J Endod.* 2014;40(8):1217-22.
67. Zanini, M., Sautier, J. M., Berdal, A. & Simon, S. Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *J Endod.* 2012;38(9):1220-6.
68. Damas, B. A., Wheeler, M. A., Bringas, J. S. & Hoen, M. M. Cytotoxicity comparison of mineral trioxide aggregates and EndoSequence bioceramic root repair materials. *J Endod.* 2011;37(3):372-5.
69. Hirschman, W. R., Wheeler, M. A., Bringas, J. S. & Hoen, M. M. Cytotoxicity comparison of three current direct pulp-capping agents with a new bioceramic root repair putty. *J Endod.* 2012;38(3):385-8.
70. Ma, J., Shen, Y., Stojicic, S. & Haapasalo, M. Biocompatibility of two novel root repair materials. *J Endod.* 2011;37(6):793-8.
71. Lovato, K. F. & Sedgley, C. M. Antibacterial activity of endosequence root repair material and proroot MTA against clinical isolates of *Enterococcus faecalis*. *J Endod.* 2011;37(11):1542-6.
72. Alsalleeh, F., Chung, N. & Stephenson, L. Antifungal activity of endosequence root repair material and mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2014;40(11): 1815-9.
73. Hirschman WR, Wheeler MA, Bringas JS, Hoen MM. Cytotoxicity comparison of three current direct pulp-capping agents with a new bioceramic root repair putty. *J Endod.* 2012; 38(3): 385-8

74. Shiwei Cai, Wenjian Zhang, Gena Tribble, Wei Chen. Reactions of human dental pulp cells to capping agents in the presence or absence of bacterial exposure. *Journal of Oral Science*, Vol. 59, No. 4, 621-627, 2017.
75. Min KS, Lee HJ, Kim SH, Lee SK, Kim HR, Pae HO, et al. Hydrogen peroxide induces heme oxygenase-1 and dentin sialophosphoprotein mRNA in human pulp cells. *J Endod.* 2008;34(8):983-9.
76. Okamoto Y, Sonoyama W, Ono M, Akiyama K, Fujisawa T, Oshima M, et al. Simvastatin induces the odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells in vitro and in vivo. *J Endod.* 2009;35(3):367
77. Nakamura S, Yamada Y, Katagiri W, Sugito T, Ito K, Ueda M. Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. *J Endod.* 2009;35(11):1536-42.
78. Zarrabi MH, Javidi M, Jafarian AH, Joushan B. Histologic assessment of human pulp response to capping with mineral trioxide aggregate and novel endodontic cement. *J Endod.* 2010;36(11):1778-81.
79. Kaida H, Hamachi T, Anan H, Maeda K. Wound healing process of injured pulp tissues with emdogain gel. *J Endod.* 2008; 34(1): 26-30.
80. Nakamura Y, Hammarström L, Lundberg E, Ekdahl H, Matsumoto K, Gestrelus S et al. Enamel matrix derivative promotes reparative processes in the dental pulp. *Adv Dent Res.* 2001; 15: 105-7.
81. Al-Hezaimi K, Al-Tayar BA, Bajuaifer YS, Salameh Z, Al-Fouzan K, Tay FR. A hybrid approach to direct pulp capping by using emdogain with a capping material. *J Endod.* 2011; 37(5): 667-72.
82. Yang IS, Lee DS, Park JT, Kim HJ, Son HH, Park JC. Tertiary dentin formation after direct pulp capping with odontogenic ameloblast-associated protein in rat teeth. *J Endod.* 2010; 36(12): 1956-62.
83. Poggio, C. et al. Cytocompatibility and antibacterial properties of capping materials. *Sci World J.* 2014.
84. Lee, H. et al. Comparative study of pulpal responses to pulpotomy with ProRoot MTA, RetroMTA, and TheraCal in dogs' teeth. *J Endod.* 2015;41(8):1317-24.
85. Petrolo, F. et al. Effects of light-cured MTA like material on direct pulp capping. *Dent Mater.* 2014;30(1):151.