

Pulpa Kuafajı ve Kuafaj Materyallerine Güncel Bir Bakış

Dilek Akın(0000-0003-1713-7508)^a, Çiğdem Atalayın Özkaya(0000-0003-4144-4233)^a

Selcuk Dent J, 2022; 9: 617-640 (Doi: 10.15311/selcukdentj.943113)

Başvuru Tarihi: 26 Mayıs 2021
Yayına Kabul Tarihi: 22 Ekim 2021

ÖZ

Pulpa Kuafajı ve Kuafaj Materyallerine Güncel Bir Bakış

Pulpa kuafajı; farklı materyaller yardımıyla çeşitli biyolojik süreçlerin aktive edildiği ve bu sayede tamir ve rejenerasyonun hedeflendiği oldukça önemli bir tedavi seçeneğidir. Pulpa kuafajında amaç; pulpanın canlılığını, fonksiyonlarını ve pulpa-dentin kompleksini korumaktır. Bu amaç doğrultusunda hedeflenen, ekspozite pulpa dokusu üzerine bir örtüleyici uygulayarak dentin benzeri yapı veya dentin köprüsü oluşumunu sağlamaktır. Kuafaj uygulamasının başarısını etkileyen pek çok faktör mevcuttur. Bu faktörler; hastanın yaşı, cinsiyeti, kuafaj uygulanacak diş ve konumu, pulpa ekspozunun nedeni, pulpa ekspozisyonunun boyutu ve lokalizasyonu, kullanılan kuafaj materyali ve uygulanan restorasyon olarak özetlenebilir. Pulpa kuafajının başarılı olması için en önemli kritik faktörlerden biri; pulpa canlılığını ve fonksiyonunu koruyacak, doku ile uyumlu bir materyalin kullanılmasıdır. Günümüze kadar pulpa kuafajı için pek çok materyal incelenmiş ve tavsiye edilmiştir. Kuafaj amacıyla kullanılan materyaller; kalsiyum hidroksit içerikli materyaller, trikalsiyum silikat içerikli materyaller, rezin içerikli materyaller ve diğer potansiyel kuafaj materyalleri başlıkları altında sınıflandırılabilir. Mevcut materyaller birbirleriyle kıyaslandığında, çeşitli avantaj ve dezavantajlarının bulunduğu görülmektedir. Mevcut kuafaj materyallerinin dezavantajlarını ortadan kaldırmak, kuafaj uygulamalarında başarı oranını arttırabilmek ve ideal kuafaj materyaline ulaşabilmek için araştırmalar devam etmektedir. Bu doğrultuda mevcut materyallerde modifikasyonlar yapılmakta ve yeni potansiyel materyaller araştırılmaktadır.

Bu derlemenin amacı; geçmişten günümüze kadar kullanılan kuafaj materyallerinin içerikleri, etki mekanizmaları, avantaj-dezavantajları ve başarı oranları ile ilgili bilgileri ve araştırma bulgularını literatür doğrultusunda aktarmaktır.

ANAHTAR KELİMELER

Pulpa Kuafajı, Kuafaj Materyalleri, Kalsiyum Hidroksit, Trikalsiyum Silikat.

ABSTRACT

An Updated Overview of Pulp Capping and Pulp Capping Materials

Pulp capping is an important treatment option activating various biological processes via different materials and thus aims the repair and regeneration. The purpose of pulp capping is to preserve pulp vitality, functions and pulp-dentin complex. The formation of a dentin-like structure or dentin bridge by applying a sealant on the exposed pulp tissue is aimed for this target. There are many factors affecting the success of the pulp capping. These factors can be summarized as patient's age, gender, the type and localization of the tooth, cause of pulp exposure, site and size of pulp exposure, pulp capping material and coronal restoration. One of the most important factor for the success of pulp capping is application of a biocompatible material that will protect pulp vitality and function. Different materials have been analysed and advised for pulp capping until now. The materials used for pulp capping can be classified as the materials containing calcium hydroxide, tricalcium silicate, resin and other potential pulp capping materials. There are various advantages and disadvantages of the current materials when comparing each other. The investigations have still continued to eliminate the disadvantages of current materials, increase the rate of success and reach ideal pulp capping material. Accordingly, the existing materials are modified and new potential materials are investigated.

The aim of this review is to present the information and research findings in line with the literature about the components, the mechanisms of action, advantages-disadvantages and success rate of pulp capping materials used from past to present.

KEYWORDS

Pulp Capping, Pulp Capping Materials, Calcium Hydroxide, Tricalcium Silicate.

Pulpa Kuafajı ve Kuafaj Materyallerinin Tarihsel Gelişimi

Kuafaj; Fransızca'da 'coiffer' başını örtmek ve şapka giydirmek anlamındaki 'coiffage' deyiminden türetilmiştir.¹ Pulpa kuafajı; pulpanın canlılığını, fonksiyonlarını ve pulpa-dentin kompleksini korumak üzere yeni bir dentin köprüsü veya dentin benzeri yapı oluşumunu teşvik etmek amacıyla ekspozite pulpa dokusu üzerine bir örtüleyici uygulanmasını içermektedir.^{2,3} Günümüze kadar birçok materyal pulpa kuafaj ajanı olarak incelenmiş ve tavsiye edilmiştir.

Kalsiyum hidroksitin ekspozite alanın tamirinde etkili olduğu 1930 yılında keşfedilmiştir.⁴ Bu tarihten itibaren kalsiyum hidroksit toz, pat ve siman gibi farklı formlarda uygulanmış ve reparatif dentin formasyonu, mineralizasyonun indüklenmesi, bakteri gelişiminin inhibisyonu ve pulpa

vitalitesinin sürdürülmesi amacıyla klinikte başarıyla kullanılmıştır.⁵ Tarih boyunca kalsiyum hidroksit pulpa kuafajı için altın standart olarak kabul edilmiştir. Kalsiyum hidroksit uzun dönemde pulpal iyileşme sağlayabilmektedir.⁶ Ancak kalsiyum hidroksit; dentin duvarlarına yetersiz adezyon, dentin köprüsü oluşumunda çoklu tünel defektleri, zayıf örtüleme kabiliyeti ve zamanla çözünme gibi dezavantajlara sahiptir.^{7,8}

Kalsiyum hidroksit bazlı siman 1962 yılında patentlenmiştir.⁹ Pat-pat formunda kalsiyum hidroksitin (Dycal, Dentsply Caulk, ABD) ilk klinik çalışması 1965 yılında yapılmıştır. Salin ile karıştırılmış kalsiyum hidroksit ile pat-pat formu kıyaslandığında sırasıyla % 80 ve % 85 oranında başarı sağlanmıştır.¹⁰

^a Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD, İzmir, Türkiye

Pulpanın çürükle ekspozunda kalsiyum hidroksit ile yapılan kuafajın başarı oranının oldukça değişken ve genellikle öngörülemez olduğu bildirilmiştir.³ Bu doğrultuda, kalsiyum hidroksit artık olası en iyi malzeme seçeneği olarak görülmektedir.¹¹ Pulpa ile direkt temas halinde olan kalsiyum hidroksit, yüksek bazik özelliği nedeniyle lokalize bir şekilde pulpa dokusu katmanını yok etmektedir. Böylece kontrolsüz bir nekrotik bölge oluşmaktadır. Bu nekrotik tabaka, zamanla devam eden veya intrapulpal kalsifikasyonların oluşumuna yol açan bir enflamatuvar reaksiyona neden olmaktadır.¹² Bununla birlikte, kalsiyum hidroksitin bir pulpa kuafaj ajanı olarak kullanımındaki en büyük dezavantajı yüksek çözünürlüğünden kaynaklanmaktadır. Materyalin uygulandıktan sonra iki yıl içinde çözünmesi ve reparatif dentinde oluşan defektler, bakteriyel enfeksiyona karşı kalıcı sızdırmazlığın sağlanamamasına neden olmaktadır.⁶

Direkt kuafaj materyali arayışı doğrultusunda çinko oksit ojenol piyasaya sürülmüştür. Ancak dentin köprüsü oluşumunun gerçekleşmediği, pulpada kronik enflamasyon ve yetersiz pulpal iyileşme meydana geldiği gözlenmiştir. Daha sonra materyalin yüksek toksisiteye sahip olduğu ve yüksek interfasiyal sızıntıya yol açtığı raporlanmıştır.¹³

1970'te glukokortikoidlerle birlikte kombine edilen antibiyotikler pulpal ağrıyı kontrol etmekte sıklıkla kullanılmış ve pulpal enflamasyonu baskıladıkları saptanmıştır.¹⁴ Ancak zayıf yara iyileşmesi ve pulpa nekrozunun gözlenmesi sebebiyle steroidler uzun süre pulpa kuafaj materyali olarak kullanılmamıştır.

Direkt kuafaj için ekstraselüler matris ve büyüme faktörleri gibi biyolojik faktörlerin kullanımı da düşünülmüştür. Örneğin; hayvan çalışmaları transforme edici büyüme faktörü (TGF) ve kemik morfogenetik proteini (BMP) gibi büyüme faktörlerinin reparatif dentin formasyonunu indüklediğini göstermiştir. Buna rağmen bu büyüme faktörleri, tünel defektleri ile poröz osteodentin oluşumuna neden olduklarından yeterince terapötik potansiyel taşımadıkları düşünülmüştür.^{15,16} Kemik sialoproteini¹⁷, matris ekstraselüler fosfoglikoprotein¹⁸, amelogenin¹⁵ ve dentin fosforin¹⁹ gibi dentin ekstraselüler matris moleküllerinin, reparatif dentin oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Ekstraselüler matris molekülleriyle kuafaj oldukça ümit verici bulunmuş ve üretilen mineralize reparatif dokunun yapısal uygunluğunun kalsiyum hidroksite kıyasla daha iyi olduğu belirtilmiştir.¹⁵ Bu materyaller arasında amelogeninin en ümit verici direkt kuafaj materyali olduğu bildirilmiştir.³

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda rezin modifiye cam iyonomer simanlarla direkt pulpa kuafajın başarılı olduğu raporlanmıştır.²⁰ Bununla birlikte insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda herhangi bir dentin köprüsü formasyonu izlenmemiştir.²¹

Günümüzde, kalsiyum hidroksit yerini daha tatmin edici klinik sonuçları olan kalsiyum silikat içerikli yeni

materyallere bırakmaktadır.^{22,23} 1990 yılında Portland çimentosundan ya da silikat simandan oluşan ve sertleşirken kalsiyum hidroksit salan mineral trioksit agregat (MTA) piyasaya sürülmüştür.²⁴ 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve ProRoot MTA (Dentsply Tulsa Dental, ABD) markası altında ticari bir ürün olarak piyasaya sürülmüştür.²⁵ MTA üstün biyolojik ve fiziksel uygunluğu ile biyofonksiyonel organik bir materyal olarak nitelendirilmiştir. MTA, kalsiyum hidroksite benzer başarı oranıyla klinik olarak kullanılmaktadır.²⁶ 2006 yılından sonra Portland çimentosu yerine yapay sentetik kalsiyum silikatlardan oluşan MTA benzeri materyaller piyasaya sürülmüştür.³

Kalsiyum silikat içerikli materyallerin giderek artan baskın rolü; yüksek biyouyumlulukları, içsel osteokondüktif aktiviteleri, rejeneratif yanıtları indükleyerek dentin köprüsü oluşturma yetenekleri ve kuafaj alanında göstermiş oldukları artmış sızdırmazlık özellikleriyle açıklanabilir. Kalsiyum silikat içerikli ürünleri vital pulpa tedavisinde kullanılan restoratif simanlar ve endodontik örtüleyiciler olarak iki grupta sınıflandırmak mümkündür.⁶

Pulpa Kuafajının Sınıflandırılması ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler

Vital pulpa ekspozuna çürük, mekanik sebepler ve travma olmak üzere üç faktör sebep olmaktadır.³ Pulpa, çürük tamamen uzaklaştırılmadan açığa çıkarsa pulpanın çürükle ekspoz olduğu düşünülmektedir. Pulpa, çürüksüz kavitede preparasyon sırasında açığa çıkarsa mekanik sebep olarak adlandırılmaktadır. Travmatik pulpa ekspozu ise sportif faaliyetler veya diğer yaralanmalardan kaynaklanabilmektedir.

Vital pulpa dokusu açığa çıktığında kuafaj, pulpatomi ve pulpektomi gibi tedavi seçenekleri söz konusu olmaktadır.³ Pulpa kuafajı, reparatif dentin formasyonu ve pulpa vitalitesinin sürdürülebilirliği için ekspoz vital pulpanın dental bir materyalle örtüldüğü bir tedavi olarak tanımlanmaktadır.^{27,28}

Direkt kuafaj, indirekt kuafajla pulpatomi arasında yer alan klinik bir tedavidir. İndirekt pulpa kuafajında materyal pulpa açığa çıkmadan ince dentin dokusu üzerine yerleştirilmektedir. Pulpatomi ise kuafaj materyali yerleştirilmeden önce bir kısım pulpanın uzaklaştırılması yönüyle kuafajdan farklılık göstermektedir.³

Kuafaj materyali yerleştirilmeden önce hastanın semptomları ile ilgili olarak klinik pulpa durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için en önemli ölçütün pulpa vitalitesi olduğu belirtilmiştir.³ Vital pulpada, klinik semptomlara bağlı olarak normal/sağlıklı pulpa, reversible pulpitis ve irreversible pulpitis olmak üzere üç farklı durum gözlenebilir. Pulpa kuafajı, normal pulpa ile reversible pulpitisli dişler üzerine uygulanabilmektedir. Bunun için palpasyon, perküsyon ve periodontal sondlama test sonuçları

normal olmalı, radyografik olarak normal doku gözlenmelidir. Aynı zamanda pulpa ekspoz alanının çapı 1 mm'den az olmalı ve kuafaj materyali yerleştirilmeden önce pulpal kanama durmuş olmalıdır. Bu gerekli kriterler sağlanamadığında pulpa kuafajı tavsiye edilmemektedir. Çürükle ekspoz olmuş pulpaya uygulanan kuafajın başarısındaki farklılıklar nedeniyle, yeni bir sınıflandırma ortaya koyulmuştur.²⁹⁻

³¹ Bu sınıflandırmanın pulpa ekspoz olduktan sonra özellikle klinisyenlere karar vermede yardımcı olabileceği belirtilmiştir.³²

Sınıf I Pulpa Kuafajı

Sınıf I konvansiyonel kuafaj prosedürünün, pulpanın kaza ile perforasyonundan sonra ya da yüzeysel pulpa ekspozunu içeren komplike travmatik kırıktan sonra endike olduğu belirtilmiştir.³¹ Klinik olarak bu tipte pulpanın sağlıklı ve göreceli olarak enflamasyonsuz olduğu düşünülmüştür. Sınıf I kuafajın küçük ekspoz alanına sahip (~<1mm çap) ve pulpal boynuza karşılık gelen, pulpa odasının koronal üçte birinde lokalize olan ekspoz bölgelere uygulanabileceği belirtilmiştir.³²

Sınıf II Pulpa Kuafajı

Tedavi öncesinde derin çürük lezyonun varlığında, pulpa dokusunun enflame olma ihtimali nedeniyle klinik olarak ekspoz pulpa bölgesinin bir bakteri kontaminasyon bölgesi olduğu düşünülmektedir.³¹ Bu durumda semptomların mevcut olabileceği, ancak bunun irreversible pulpitis göstergesi olmayabileceği belirtilmiştir. "Sınıf II" ön eki olası mikrobiyolojik sürece karşı değiştirilmiş bir tedavi protokolünü ifade etmektedir.³¹ Önerilen bu protokol operasyon mikroskobu altında, 5 dk içinde hemostazın sağlandığı, %5.25 sodyum hipoklorit ve hidrolik kalsiyum silikatlı bir simanın kullanıldığı ideal çürük uzaklaştırma tekniğini içermektedir.²⁹ Bir yıllık gözlemsel verilere dayanarak bu prosedürün çürük penetrasyonunun ileri aşamalarında umut verici olduğu görülmüştür.³⁰ Sınıf II kuafaj prosedürlerinde, çürük uzaklaştırma yönteminin kontrolünü geliştirmek için magnifikasyonun yanı sıra kuafaj materyalini yerleştirmeden önce kavite dezenfektanı kullanılması da tavsiye edilmektedir.³² Pulpanın çürükle ekspoz olduğu durumlarda kullanılan bu protokol, geleneksel olarak yapılan pulpa kuafajındaki % 5 gibi çok düşük bir canlılık oranının görüldüğü randomize klinik çalışma verilerinin aksine yüksek başarı oranı ile sonuçlanmaktadır.^{30,31,33}

Ekspozisyonu takiben vital pulpa dokusunun sınırlı şekilde uzaklaştırılmasını ifade eden yeni bir terim olan "minyatür pulpotomi" ifadesi tanımlanmıştır.³⁴ Bununla birlikte, bu terim ile yüzeysel parsiyel pulpotomi arasında bir fark yoktur.³⁵ Spontan ağrı ve periapikal rarefaksiyon olan iki olguda, minyatür pulpotomiyle periapikal patolojinin çözüldüğü ve kuafaj materyalinin altında kalsifiye doku oluşumuyla başarılı klinik ve radyografik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca ağrı ve pulpal duyarlılık olmadığı belirtilmiştir.³⁶

Direkt kuafaj uygulamasında tedavi prognozunu etkileyen pek çok faktör söz konusudur. Bu faktörler; yaş, cinsiyet, dişin konumu, diş tipi, pulpa ekspoz türü (mekanik veya çürük), ekspozisyonun boyutu ve lokalizasyonu, çürük tipi (primer veya sekonder), çürüğün ekskavatör veya frez ile çıkarılması, kullanılan kuafaj materyali türü, kuafaj ile final restorasyon arasında geçen zaman, restorasyon türü, restorasyon sınıfı, tedaviyi uygulayan, kontrol zamanı, takip süresince koronal restorasyonun kalitesi ve takip süresi olarak özetlenebilir.^{31,37,38}

Direkt kuafajı takiben izlenen erken başarısızlığın, kuafajdan önceki pulpa durumuyla güçlü bir ilişkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Uzun dönemdeki başarının ise materyalin odontoblast benzeri hücrelerin gelişimi için uygun ortam sağlamasından ve pulpa sağlığını etkileyebilecek nekroz veya enflamasyon olmaksızın kalsifiye köprü oluşturma kabiliyetinden etkilenebileceği belirtilmiştir.³⁵ Direkt kuafaj malzemelerini birbirleriyle karşılaştırabilmek için en az bir yıllık bir gözlemin gerekli olduğu ifade edilmektedir.³⁹ Ancak çoğu çalışma, direkt kuafaj için daha uzun sürelerde farklı başarı oranları bildirmiştir.^{40,41}

Pulpa Kuafajında Fizyolojik Yanıt

Pulpa ekspoz olduktan sonra kuafaj uygulaması sonucu odontoblast benzeri hücreler tarafından reparatif dentin oluşumu mümkündür. Bu aşamada kuafaj başarılı olduğunda kaybedilen dentin dokusunun yerini sert doku formasyonu almaktadır.³² Pulpa kuafaj prosedüründen sonra mineralize köprü oluşumunun kalitesi histolojik olarak değerlendirilmiş ve mikroorganizmalar tarafından kolaylıkla istila edilebilen "tünel defektleri" olarak adlandırılan birçok mineralize olmayan defekt meydana geldiği görülmüştür.⁴² Kalsiyum silikat simanlara kıyasla geleneksel kalsiyum hidroksit içerikli malzemeler kullanıldığında daha belirgin tünel defekti oluşumu gözlenmiştir.⁴³ Bu nedenle, istilacı mikroorganizmaların sebep olacağı enfeksiyonu önlemek için, direkt kuafaj veya pulpotomi prosedüründen sonra bakteri geçirmez kalıcı bir restorasyonun derhal yerleştirilmesi zorunludur.³²

Hemostaz ve dezenfeksiyon pulpa kuafajına karşı oluşan fizyolojik yanıtı etkileyen önemli unsurlardır. Pulpal kuafajının ardından başarılı bir sonuç için ön koşul, kanamanın kontrolü ve kuafaj malzemesi ile pulpa dokusu arasında kan pıhtısı oluşumunun önlenmesidir. Pratik olarak kan pıhtısı gibi ıslak bir yüzeye kuafaj malzemesi yerleştirilmesi zordur ve kan pıhtısının varlığı daha yüksek enfeksiyon riskiyle ilişkilendirilmektedir.³²

Kalsiyum hidroksit ile pulpa kuafajı öncesi salın, sodyum hipoklorit veya klorheksidin diğlükonat kullanılarak hemostaz oluşumunun incelendiği klinik çalışmada, tamirle ilgili çeşitli yaklaşımların biyoaktif glikoproteinlerin ekspresyonunu etkilemediği gösterilmiştir.⁴⁴ Bir başka klinik çalışmada ise kuafaj

materyali uygulanmadan önce sodyum hipoklorit gibi bir dezenfeksiyon ajanı ile hemostatik protokol uygulandığında daha iyi sonuçlara ulaşıldığı bildirilmiştir.⁴⁵ Öte yandan son dönemde kan pıhtısının, güncel revitalizasyon protokolleriyle bir onarım sürecine katkıda bulunabilecek ve bunu artırabilecek çok sayıda biyoaktif molekül içerdiği de bildirilmektedir.⁴⁶

Direkt Pulpa Kuafajının Enflamasyonun Başlangıç Aşamasına Etkisi

Pulpa çürükle veya fiziksel yaralanma ile ekspoz olduğunda, dokuda enflamatuvar bir reaksiyon başlamaktadır. Rejeneratif süreci uyarmak için hafif veya orta derecede enflamasyon gerekli iken, şiddetli veya kronik enflamasyon pulpa için zararlı olmaktadır. *In vitro* olarak farklı hücre kültürü modelleri ile yapılan araştırmalarda, pulpa fibroblastlarının enflamatuvar sürecin ilk basamaklarında önemli bir rol oynadığını ortaya konulmuştur.⁴⁷ Vasküler endotelial büyüme faktörü, proenflamatuvar sitokinler ve kompleman fragmanları enflamatuvar hücre iyileşmesini başlatmak için enflamasyon bölgesinde vasküler değişiklikleri indüklemektedir.⁴⁸ Bu değişiklikler, enflamatuvar hücrelerin aktive olmuş vasküler endotele yapışmasını, bu medyatörlerin endotelial hücre tabakası boyunca göç etmesini ve ardından aktive edildikleri enflamasyon bölgesini iyileştirmesini içermektedir.⁴⁷

Şiddetli pulpa enflamasyonunun klinik başarıyı kötü etkilediği düşünüldüğünde, enflamatuvar süreci azaltan pulpa kuafaj materyalleri ilgi çekici olmaktadır. Pulpa kuafaj materyallerinin enflamatuvar yanıt sürecinde dengeyi enflamasyondan rejenerasyona kaydırması mümkündür. Pulpa enflamasyonu sırasında salınan önemli bir proenflamatuvar sitokin olan TNF-alfa'nın, nosisepsiyon ve nörojenik enflamasyonda rol oynayan geçici reseptör potansiyel ankirin 1 (TRPA1) ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.⁴⁷

Pulpa Kuafaj Materyallerinin Pulpal Rejenerasyon Potansiyeli

Son zamanda geliştirilen biyoaktif kuafaj materyallerinin pulpal rejenerasyon potansiyellerine vurgu yapılmaktadır. Kuafaj materyallerinin pulpal rejenerasyonunun ilk aşamalarını modüle ettiği bildirilmektedir.⁴⁹ Ancak her materyalin oluşturduğu etki kendine özgüdür. Örneğin MTA uygulamasının dental pulpanın rejenerasyon potansiyeli üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu ve bunun pulpa hücrelerinden transforme büyüme faktörü beta 1 (TGF-β1) salınımındaki artışla ilişkili olduğu doğrulanmıştır.⁵⁰ Bu faktör, progenitör hücrelerin materyal-pulpa ara yüzüne göçünü yönlendirmekte ve reparatif dentini salgılayan odontoblastik hücrelere farklılaşmalarını uyarılmaktadır. Böylece indüklenen sert doku bariyerinin kalitesini etkilemektedir.⁶

Triksilyum silikat bazlı simanlar rejeneratif süreçleri destekleyebilmektedir. Örneğin yaralı pulpa

fibroblastları tarafından TGF-1β ve fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2) salgılanmasını artırmaktadır. TGF-1β'nin odontoblastik farklılaşmayı uyardığı ve dentin köprüsü oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.^{50,51} Son zamanlarda, bu büyüme faktörlerinin aşamalı salınımına izin veren mikrosfer kapsüllemesi yoluyla büyüme faktörü salınımı ilişkisi araştırılmaktadır.⁴⁸ FGF-2' nin kademeli salınımının fibroblast ve kök hücre proliferasyonunu indüklediği, TGF-1β'nin ise dental pulpa kök hücrelerinde odontoblastik farklılaşmaya⁵² ve tersiyer dentin oluşumuna rehberlik ettiği gösterilmiştir.⁵³

Tersiyer Dentinogenezde Dental Pulpal Kök Hücrelerinin Rolü

Tersiyer dentinogenez odontoblast benzeri hücre farklılaşmasını ve dentin yapım sinyalini takip ederek dental pulpa kök hücre iyileşmesini içeren karmaşık bir süreç olarak tanımlanmaktadır.⁵⁴ Dental pulpa kök hücreleri; odontoblastlar, osteoblastlar, kondrositler ve nöronal progenitör hücreler gibi diğer hücre tiplerine farklılaşabilmektedir.⁵⁵ Dental pulpa kök hücreleri farklılaşmamış hallerinin sürdürülmesi sağlayan nişler içinde bulunmakta⁵⁶ ve ihtiyaç halinde birçok biyoaktif protein tarafından uyarılabilmektedir. Reparatif dentinogenezden sorumlu odontoblast benzeri hücrelerin, muhtemelen nişlerinde yeterli uyarı alan, yeni farklılaşmış dental pulpa kök hücreleri olduğu düşünülmektedir.⁵⁷

Fizyolojik odontogenez sırasında, dental bazal membran üzerinde hareketsiz hale getirilen iç mine epitelinden türetilen büyüme faktörleri, dental papilla periferik hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasına neden olmaktadır.⁵⁷ Ek olarak, FGF-1, TGF-β1 ve transforme büyüme faktörü beta 3 (TGF-β3) gibi biyoaktif moleküller, bu süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır.⁵⁴

Dental pulpa kök hücreleri çürük ve mikrobiyal biyofilm varlığıyla tehdit edildiğinde bir dizi gen ve proteini eksprese ederek hücre göçü, proliferasyon ve farklılaşma gibi hücrel savunma süreçlerini teşvik ederek doğrudan yanıt vermektedir.⁵⁸

Enflamasyon varlığında, dental pulpa kök hücrelerinin hücrel transkripsiyonda ve protein ekspresyonunda değişiklikler olduğu gösterilmiştir.^{59,60} Ayrıca mineralize edici, anjiyojenik ve nörojenik kültür koşullarında kültüre edilen hücreler, bir otokrin ve parakrin iyileşme yanıtını destekleyen bir dizi hücre dışı molekülü açığa çıkarmaktadır.^{61,62} Dikkatin büyük kısmı odontoblast veya kök hücrelerin onarımdaki rolüne odaklanmış olsa da pulpanın ana hücresi olan fibroblastlar da kompleman fragmanlarını, mineralizasyonda ve kök hücre iyileşmesinde önemli olan büyüme faktörlerini salgılayabilmektedir.⁶³⁻⁶⁵ Ek olarak kemik iliği fibrositleri, erken yara iyileşmesine katılmak için yaralı pulpa bölgesine göç etmektedir.⁶⁶ Progenitör hücreler, reparatif dentinogenez sırasında odontoblast benzeri hücreler oluşturmak için göç edip

farklılaşmaktadır.³² Hücreden zengin ve merkezi pulpanın perivasküler bölgelerinden farklılaşmamış mezenkimal hücreler, yani perisitler ve dişin dışından göç eden kök hücreler dahil olmak üzere birçok progenitör hücre popülasyonu dental pulpa kök hücrelerine katkıda bulunabilmektedir.^{64,67-69}

Reperatif dentin oluşumundan sorumlu progenitör hücre popülasyonu ile ilgili bir fikir birliğinin olmadığı belirtilmiştir.³² Ancak yüzey belirteci analizi genellikle bir mezenkimal orijinin var olduğunu doğrulamaktadır.⁷⁰ Dentin ve pulpa hücresi kaynaklı faktörlerin bu karmaşık onarım sürecine etkisinin ölçülmesi imkansız olup, bu faktörlerin hücrelerdeki ekspresyonu kısa olduğundan geçici olarak biyoyaralanımdan etkilenmektedir.⁵⁶ Bu nedenle hem dentin hem pulpa hücresi kaynaklı faktörlerin genel onarım sürecine simbiyotik bir şekilde katkıda bulunma ihtimalinin yüksek olduğunu düşünülmektedir.³²

Kalsiyum Hidroksit ile Pulpa Kuafajı

Kalsiyum hidroksit, yaklaşık olarak pH=12 olan, güçlü bir baz olarak tanımlanmaktadır.⁷¹ Suda hafifçe çözünmekte, iyonlarına ayrışarak kalsiyum ve hidroksil iyonları salmaktadır.⁷² Hidroksil iyonunun yüksek pH'ı mükemmel antibakteriyel özellikler sağlayarak, pulpaya olan bakteriyel penetrasyonu en aza indirmektedir.⁸ Öte yandan yüksek pH, pulpa dokusunda irritasyona neden olmakta ve açıkta kalan pulpada yüzeysel üç katmanlı bir nekroz geliştirerek, doğrudan nekrotik bölgeye karşı mineralizasyonu uyarmaktadır. Kalsiyum iyonu ise mineralizasyonu başlatmak ve uyarmak için bir kalsiyum kaynağı sağlamaktadır.⁷³ Direkt kuafajda üç farklı kalsiyum hidroksit materyali kullanılmaktadır. Bunlar tek tüp sertleşmeyen kalsiyum hidroksit, iki tüp kendiliğinden sertleşen kalsiyum hidroksit ve rezin modifiye kalsiyum hidroksit olarak sınıflandırılmaktadır.⁷¹ Kalsiyum hidroksit içerikli kuafaj materyalleri ve özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1

Kalsiyum Hidroksit İçerikli Kuafaj Materyalleri ve Özellikleri (Ürün içerik ve endikasyon bilgileri üretici firma beyanı doğrultusundadır)

| İÇERİK | TİCARİ ÜRÜN | ENDİKASYON | AVANTAJ | DEZAVANTAJ |
|--|---|--|--|---|
| Kalsiyum hidroksit, su, selüloz türevleri ve baryum sülfat. pH> 11.5 | Calcicur (VOCO GmbH, Cuxhaven, Almanya) | -Direkt pulpa kuafajı Geçici kök-kanal dolgu materyali | -Radyoopasiteye sahip olması ⁷¹ | -Materyalin sertleşmemesi ³ -Yeni oluşan dentinde tünel defektlerinin izlenmesi ³ -Zayıf fiziksel özellikleri ³ -Sitotoksik olması ⁷⁴ -Kademeli olarak çözünmesi ³ |
| Kalsiyum hidroksit, baryum sülfat, su. pH:12.5 | Ultracal XS (Ultradent Products, South Jordan, ABD) | -Pulpa kuafajında -Geçici kök-kanal dolgu materyali olarak -Pulpatomi -Apeksifikasyon prosedürleri | - Radyoopasiteye sahip olması ⁷¹ | -Materyalin sertleşmemesi ³ -Yeni oluşan dentinde tünel defektlerinin izlenmesi ³ -Zayıf fiziksel özellikleri -Kademeli olarak çözünmesi ³ -Yüksek alkalitesinden ötürü daha sitotoksik olması ⁷⁴ |
| Baz: 1,3-butilen glikolün disalisilat esteri, kalsiyum fosfat, kalsiyum tungstat, çinko oksit, demir oksit. Katalizör: kalsiyum hidroksit, etil toluen sülfonamid, çinko stearat, titanyum dioksit, çinko oksit, demir oksit. | Dycal (Dentsply Tulsa Dental, Johnson City, TN, ABD) Üretim tarihi:1962 | -Ekspozite olan vital pulpa üzerine (direkt pulpa kuafajı) -Restoratif materyal ile derin dentin dokusu arasına koruyucu materyal olarak (indirekt pulpa kuafajı) -Restoratif materyalin dentine teması istenilmediği durumlarda | -Sertleşme özelliğine sahip olması | -Zamanla çözünmesi ⁷⁵ -Tek tüp sistemlerden daha toksik olması ⁷¹ -Pulpal nekroza sebep olması ³ -Pulpal kalsifikasyona yol açması ³ |
| Baz: Kalsiyum dihidroksit, N-etil-o (veya p)-toluensülfonamid, çinko oksit, kalsiyum oksit. Katalizör: Metil salisilat, 2,2 dimetilpropan 1,3- diol. | Life (Kerr, Orange, CA, ABD) | -Direkt ve indirekt pulpa kuafajı, -Restoratif materyalin altına siman olarak | -Sertleşme özelliğine sahip olması | -Materyalin çözünürlüğü yüksek olması ⁷⁵ -Tek tüp sistemlerden daha toksik olması ⁷¹ -Pulpal nekroza sebep olması ³ -Pulpal kalsifikasyona yol açması ³ |
| Üretan dimetakrilat rezin (UDMA), kalsiyum hidroksit, baryum sülfat, trietilen glikol dimetakrilat. | Prisma VLC Dycal (Dentsply Tulsa Dental, ABD) | -Direk ve indirekt pulpa kuafajında -Dental materyalin altına koruyucu amaçla kaide olarak | -Işıklı polimerize olması ⁷¹ -Suda çözünürlüğünün düşük olması ⁷¹ -Zamanla çözünmemesi ⁷¹ | -Polimerize edilmemiş rezinlerin pulpa için toksik olması ⁸¹ |
| Üretan dimetakrilat rezin(UDMA), kalsiyum dihidroksit, dimetilaminoetil-metakrilat ve trietilenglikol dimetakrilat (TEGDMA). pH:9.5-11.5 | Calcimol LC (Voco GmbH, Cuxhaven, Almanya) | -İndirekt pulpa kuafajı için -Tüm dolgu materyallerinin altına astar olarak -Asitle-yıka tekniği uygulandığı durumlarda koruyucu olarak | -Işıklı polimerize olması ⁷¹ -Suda çözünürlüğünün düşük olması ⁷¹ -Zamanla çözünmemesi ⁷¹ | -Polimerize edilmemiş rezinlerin pulpa için toksik olması ⁸¹ |
| Üretan dimetakrilat (UDMA), kalsiyum hidroksit ve kalsiyum hidroksiapatit. | Ultra-Blend Plus (Ultradent Products, South Jordan, UT, ABD) | -Restoratif materyali yerleştirmeden önce kavite taban materyali olarak -Kavite astarı olarak | -Işıklı polimerize olması ⁷¹ -Suda çözünürlüğünün olması ⁷¹ -Zamanla çözünmemesi ⁷¹ | -Polimerize edilmemiş rezinlerin pulpa için toksik olması ⁸¹ |

Saf (Sulu) Kalsiyum Hidroksit

Tarihsel olarak, kalsiyum hidroksit doğrudan ekspoze pulpa üzerine toz halinde uygulanmıştır. Günümüzde Calcicur (Voco, Almanya) ve UltraCal XS (Ultradent Products, ABD) gibi önceden karıştırılmış kalsiyum hidroksit patları (tek tüp sertleşmeyen sistem) ticari olarak mevcuttur. Bu ürünler baryum sülfat gibi radyoopasite verici ajanlar içerebilmektedir.⁷¹ Tek tüp kalsiyum hidroksit sistemlerin en büyük dezavantajları;

- Sertleşmemeleri
- Zayıf fiziksel özellikleri
- Kademeli emilim/çözünme göstermeleri
- Tünel defektlerinin varlığı (yeni oluşan dentindeki gözeneklilikler) olarak sıralanabilir.³

Kalsiyum hidroksit klinik pratikte büyük ölçüde kabul görmesine rağmen, yüksek alkalitesinden dolayı sitotoksik olabileceği bildirilmektedir. Calcicur'un ise MTA'ya göre daha sitotoksik olduğu bildirilmiştir.⁷⁴ Kalsiyum hidroksit patlarınının 10 yıllık bir süre boyunca direkt kuafajda klinik başarı oranı % 59 olarak bildirilmiştir.³⁷

Kalsiyum Hidroksit Bazlı Simanlar

Tek tüp kalsiyum hidroksit sistemlerinin sertleşmemesi ve çözünürlüğün yüksek olması gibi dezavantajlara karşı klinik uygulamada yaygın kullanıma sahip, iki tüplü (pat-pat) kalsiyum hidroksit sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemdeki ticari ürünler arasında Dycal (Dentsply Tulsa Dental, ABD) ve Life (Kerr, ABD) bulunmaktadır. İki tüplü kalsiyum hidroksit sistemleri; aktif bileşen olarak kalsiyum hidroksit ve disalisilat içeren bir baz ve bir katalizör tüpünden oluşmaktadır. Bu iki bileşenden 2-6 dakikalık sertleşme reaksiyonu sonucu kalsiyum disalisilat oluşmaktadır. Bu sistemin basınç dayanımı, çekme dayanımı ve esneklik modülü gibi fiziksel dayanımları genellikle düşüktür.⁷¹ İki tüplü kalsiyum hidroksit sistemleri, sertleşme özelliğine sahip olmasına rağmen, zamanla çözünmektedirler.⁷⁵ Bu sistemlerin disalisilat, hızlandırıcı ve/veya plastikleştirici gibi ilave bileşenler nedeniyle sertleşmeyen tek tüplü kalsiyum hidroksit sistemlerinden daha toksik olduğu belirtilmiştir.⁷¹ Dycal'ın pulpa hücrelerinde kompozitlere göre önemli ölçüde daha fazla toksisite gösterdiği bildirilmiştir.⁷⁶ Direkt kuafajda Dycal'ın başarı oranı 6 aylık takip sonrası % 73 olarak bildirilmiştir.⁷⁷ Diğer iki patlı kalsiyum hidroksitin (Life) direkt kuafajdan sonra 3 yıllık başarı oranları mekanik ekspozda % 92.2 ve çürükle ekspozda % 33.3 olarak bildirilmiştir.⁷⁸ Başka bir çalışmada, çürükle ekspoze olan kuafajlı dişlerde hem radyografi hem de pulpa vitalite testi kullanarak incelenen 5 ve 10 yıllık başarı oranları sırasıyla % 37 ve % 13 olarak saptanmıştır.⁷⁹ Başarısızlıkların çoğu asemptomatik izlenmiş, ancak pulpada nekrotik süreç veya yavaş yavaş kalsifiye olma eğilimi olduğu belirtilmiştir.³

Rezin Modifiye Kalsiyum Hidroksit Simanlar

Direkt kuafaj için Prisma VLC Dycal (Dentsply Tulsa Dental, ABD), Calcimol LC (Voco, Almanya) ve Ultra-Blend Plus (Ultradent Products, ABD) gibi ışıkla sertleşen, rezin ile modifiye edilmiş kalsiyum hidroksit materyalleri geliştirilmiştir. Geleneksel tek tüp veya iki tüp kalsiyum hidroksit sistemleri ile karşılaştırıldığında rezinle modifiye versiyonlar;

- Işıkla polimerizasyon
- Daha iyi fiziksel özellikler
- Fosforik asitten minimum düzeyde etkilenme
- Düşük suda çözünürlük
- Zamanla çözünmeme gibi çeşitli avantajlara sahiptir.⁷¹

Ancak polimerize edilmemiş rezinlerin/monomerlerin pulpa hücreleri için toksik olduğu bilinmektedir.⁸⁰ Bununla birlikte, iyi polimerizasyon ile odontoblast benzeri MDPC-23 hücrelerinde hafif toksik etki gözlemlendiği veya hiç toksik etki oluşmadığı bildirilmektedir.⁸¹

Trikalsiyum Silikat İçerikli Kuafaj Materyalleri

Mineral trioksid agregat (MTA)

Kalsiyum silikat içeren kuafaj materyalleri yirmi yıldan uzun zaman önce geliştirilmiştir ve MTA en iyi bilinen ve en yaygın kullanılan versiyonudur.² MTA; nem varlığında özelliklerini ayarlayan ve geliştiren, esas olarak trikalsiyum ve dikalsiyum silikatlar içeren Portland Çimento esaslı bir formülasyon olarak tanımlanmaktadır.⁸² MTA içerikli kuafaj materyalleri ve özellikleri **Tablo 2'**de özetlenmiştir.

Tablo 2.

MTA İçerikli Kuafaj Materyalleri ve Özellikleri (Ürün içerik ve endikasyon bilgileri üretici firma beyanı doğrultusundadır.)

| İÇERİK | TİCARİ ÜRÜN | ENDİKASYON | AVANTAJ | DEZAVANTAJ |
|---|---|--|--|--|
| Portland çimentosu, bizmut (III) oksit, alçıtaşı. | ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, Johnson City, TN, ABD) Üretim tarihi: 1998 | -Direkt pulpa kuafajı -Kök perforasyon tamiri -Kök perforasyon tamiri -İnternal kök rezorbsiyon tamiri -Apeksifikasyon | -Biyoyumlu ve sızdırmaz olması ⁸³ -Daha az toksik olması ³⁷ -Kalsiyum hidroksite göre daha az pulpal enflamasyona neden olması ³⁷ -Daha az tünel defekti oluşturması ⁸⁴ | -Uzun sertleşme süresine sahip olması ⁸⁷ -Dişte renklenmeye sebep olması ⁸⁸ -Manipulasyonun zor olması ⁸⁸ -İçerisinde ağır metallerin olması ⁸⁹ -Yüksek maliyeti |
| Portland çimentosu, bizmut oksit. | Beyaz ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, Johnson City, TN, ABD) | -Perfore olan kanal tedavisi -Kök kanal resorpsiyonun tedavisi -Ters kanal dolumu -Direk pulpa kuafajı -Pulpatomi -Apeksogenezis -Apeksifikasyon -İnternal diş beyazlatma uygulaması öncesi intra-koronal servikal bariyer olarak | -Biyoyumlu ve sızdırmaz olması ⁸³ -Daha az toksik olması ³⁷ -Kalsiyum hidroksite göre daha az pulpal enflamasyona neden olması ³⁷ -Daha az tünel defekti oluşturması ⁸⁴ | -Dişte halen renk değişikliğine sebep olması ⁸⁷ |
| Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, kalsiyum oksit, demir tetrakalsiyum alüminat, bizmut oksit. | MTA Angelus (Angelus, Londrina, PR, Brezilya) Üretim tarihi:2001 | -Kök perforasyonu -İnternal kök rezorbsiyonu tamirinde -Pulpa kuafajı -Retrograd dolgu -Pulpatomi -Apeksogenezis -Apeksifikasyon | -ProRoot MTA'dan daha kısa sertleşme süresine sahip olması ¹⁰⁶ -Dycal'a göre daha az sitotoksik olması ¹⁴ | -Daha düşük daireselliğe sahip partikül içermesi ⁷ - ProRoot MTA'ya göre daha az homojen olması ¹ -İçerisinde yüksek miktarda alüminyum olması ¹⁵ |
| Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, kalsiyum oksit, bizmut oksit. | Beyaz MTA Angelus (Angelus, Londrina, PR, Brezilya) Üretim tarihi :2002 | -Kök perforasyonu -İnternal kök rezorbsiyonu tamiri -Pulpa kuafajı -Retrograd dolgu -Pulpatomi -Apeksogenezis -Apeksifikasyon | -Gri Angelus MTA'dan daha kısa sertleşme süresi göstermesi ¹⁰⁸ | -Trikalsiyum içeriğinin az olması nedeniyle gözenekli bir mikroyapı oluşturması ve reaksiyona girmemiş kalsiyum oksitlerin varlığı ¹⁰⁸ |
| Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, bizmut oksit, kalsiyum sülfat dehidrat, trikalsiyum alüminat, magnezyum oksit. ⁴³ | MicroMega-MTA (MicroMega, Besancon, Fransa) Üretim tarihi:2008 | -Pulpa kuafajı -İnternal kök rezorbsiyonu tamiri -Retrograd dolgu -Apeksifikasyon -Kök perforasyonlarının temiri | -Mineralizasyonu uyarması ² -mRNA ekspresyonunu uyarması ² | -Alüminyum içeriğinin yüksek olması ¹¹⁵ |
| Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum oksit, silikon oksit, bizmut oksit, trikalsiyum alüminyum oksit, kalsiyum sülfat. | MTA Plus (Avalon Biomed Inc., Bradenton, ABD) | -Pulpa kuafajı -Kavite astarı -Pulpatomi -Apeksifikasyon -Pulpektomi -Kök rezorbsiyonu -Perforasyon tamiri -Retrograd dolgu | -Sitetoksik değil ¹⁹⁹ -Mineralizasyonu indükleme ¹⁹⁹ | -Sodyum hipoklorit ile temastan sonra koyu kahverengi renk değişimi göstermesi ¹²⁴ |
| Kalsiyum karbonat, silikon dioksit, alüminyum oksit, kalsiyum zirkon kompleksi. | Retro MTA (BioMTA, Seul, Kore) Üretim tarihi:2014 | -Retrograd dolgu -Apeksogenezis -Pulpa kuafajı -Replantasyon -Eksternal kök rezorbsiyonları -Pulpatomi -Pulpektomi -Kavite astarı -Kaide | -MTA Angelus'tan daha kısa sertleşme süresi göstermesi ¹⁰⁷ | -Sınırlı biyoaktif potansiyeli nedeniyle rejeneratif diş hekimliğinde kullanılmaması ⁶ |

MTA'nın biyouyumluluk ve sızdırmazlık yeteneği, doku sıvısındaki fosfatlarla reaksiyona giren ve hidroksiapatit oluşumunu indükleyen materyalden salınan baskın kalsiyum iyonundan kaynaklanmaktadır.⁸³ Bu hidroksiapatit oluşumunun MTA ile dentin duvarları arasındaki kimyasal sızdırmazlıktan sorumlu anahtar özellik olduğu, ancak gerçek bir bağlanma süreci olarak adlandırılmayacağı belirtilmektedir.⁸⁴

MTA'nın ilk formülasyonu gri olarak piyasaya sürülmüştür. Ancak dişlerde renk değişikliğinin izlenmesi nedeniyle değiştirilmiş bir kimyasal formülle beyaz MTA piyasaya sürülmüştür.⁸⁵ Beyaz MTA'nın içeriğinde demir olmamasına rağmen halen gözlenen renk değişimi materyalin ana dezavantajlarından biridir.⁸⁶ Trikalsiyum ve dikalsiyum silikat su ile karıştırıldığında reaksiyona girerek kalsiyum silikat hidrat ve kalsiyum hidroksit oluşturmaktadır. MTA simanı yüksek klinik avantajlara sahip olmasına rağmen, klinisyenlerin onu günlük olarak her zaman kullanmasını engelleyen bazı sınırlamalarının olduğu belirtilmiştir.⁶ Bunlardan en önemlileri; uzun sertleşme süresi (284 dakikaya kadar), manipulasyon zorlukları, kalan diş yapısının renginin değişmesi ve tozdaki ağır metallerin varlığı olarak özetlenebilir.⁸⁷⁻⁸⁹

Randomize bir klinik çalışmada kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında MTA'nın direkt pulpa kuafaj ajanı olarak üstün performansla sahip olduğunu destekleyen bulgular gösterilmiştir. Bu çalışmada 24 aylık takipte başarısızlık olasılığının kalsiyum hidroksit için % 31.5 ve MTA için % 19.7 olduğu saptanmıştır.⁹⁰ MTA ile kuafajlı dişlerde 9-10 yıllık sürede birkaç klinik değerlendirmenin gözden geçirilmesiyle başarı oranının % 92.5-97.9 olduğu ortaya koyulmuştur.^{29,91} Ek olarak, MTA'nın daha az toksik olduğu, pulpa kuafaj prosedürlerinde kullanımının daha kolay olduğu ve kalsiyum hidroksite göre daha az pulpal enflamasyona neden olduğu belirtilmiştir.³⁷ MTA uygulanmış sıçan pulpa hücrelerinde 72 saat sonra sitotoksite izlenmezken, Dycal ile hemen hemen tüm hücrelerin öldüğü gözlenmiştir.⁹²

Direkt kuafaj üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında ProRoot MTA; kalsiyum hidroksit, trombosit zengin plazma, otolog kemik iliği mezenkimal kök hücreleri ile hidroksiapatit trikalsiyum fosfat iskelesi, kortikosteroid + β -gliserofosfat + D vitamini kombinasyonu ve mine matris türevi ile karşılaştırılmış, ancak odontoblast benzeri hücre ve reparatif dentin oluşumunda önemli bir farklılık bulunmamıştır.⁹³⁻⁹⁵

Bazı çalışmalarda MTA'ya çeşitli bileşenler eklenerek fiziksel özelliklerini iyileştirmek ve oluşturduğu enflamatuar yanıtı azaltmak amaçlanmıştır.³⁵ ProRoot MTA'ya kalsiyum klorür, klorheksidin veya BMP-2 eklenmesi, pulpal cevapta önemli bir değişiklik oluşturmamıştır.⁹⁶⁻⁹⁸ Bununla birlikte, beyaz ProRoot MTA'nın yanı sıra ProRoot MTA ve Portland çimentosunun altına mine matris proteini yerleştirilmesi, tünel defektlerinin önlenmesi ve tübüler kalsifiye köprülerin oluşumu açısından reparatif dentin kalitesini arttırmıştır.^{99,100}

Pulpa ekstraselüler matrisinin fibronektin ve tenasin isimli kollajen olmayan iki glikoproteini, dentinogenez sırasında ekspresyona edilmektedir. Fibronektin hücre adezyonunu, büyümesini, farklılaşmasını ve yer değiştirmesini, tenasin ise odontoblast farklılaşmasını indüklemektedir.³⁵ Bununla ilgili olarak köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ProRoot MTA pulpa kuafaj ajanı olarak kullanıldığında, çalışma boyunca fibronektin ve tenasin ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Buna karşılık cam iyonomer ile kapatılmış pulpaların fibronektin ve tenasin üretiminde herhangi bir artış olmadığı bildirilmiştir.¹⁰¹

Beyaz MTA'nın çeşitli toz-sıvı oranları kuafaj ajanı olarak kullanıldığında, iltihaplanma türü, kalsifiye köprülerin devamlılığı, morfolojisi ve kalınlığında önemli bir fark gözlenmemiştir.¹⁰²

Biyoaktif malzemenin diş yapısına adezyonu ve restoratif materyal ile arasındaki bağlanma gücü direkt kuafajın başarısını etkilemektedir.⁶ Son çalışmalar, beyaz MTA üzerine iki aşamalı asitle ve yıka adeziv sistem kullanılarak kompozitin yerleştirilmesinin, bağlanma gücü açısından tek aşamalı sistemden önemli ölçüde daha iyi performans gösterdiğini ileri sürmektedir.¹⁰³

Orijinal MTA'nın dezavantajlarının üstesinden gelen bazı modifiye MTA'lar mevcuttur. Bunların çoğunda, toz içeriği veya partikül boyutu değiştirilerek donma süresini kısaltmak amaçlanmıştır.³ Yirmi yıldır piyasada bulunan ProRoot MTA, kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve biyouyumlu olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, uzun sertleşme süresi ve yüksek maliyeti yeni MTA bazlı materyallerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Alternatif malzemelerin ProRoot MTA'nın avantajlarını karşılarken aynı zamanda daha erişilebilir, daha uygun maliyetli ve daha kısa sürede sertleşen materyaller olması beklenmektedir.⁶ ProRoot MTA'ya alternatif olarak sertleşme süresi 228-261 dakikadan 24-83 dakikaya azaltılmış olan MTA Angelus (Angelus, Brezilya) geliştirilmiştir.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Donma süresi 15 dakika olan Beyaz Angelus MTA'da, kalsiyum sülfat çıkarılmış ve trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat ve bizmut okside kalsiyum oksit ilave edilmiştir.¹⁰⁸ MicroMega-MTA (MicroMega, Fransa) formülasyonuna kalsiyum karbonat eklenmiş ve MTA Plus (Avalon Biomed Inc., ABD) da ise toz daha ince öğütülmüştür.³

Yakın zamanda piyasaya sürülen ve hızlı sertleşen kalsiyum silikat simanlarından bir diğeri, yaklaşık 12 dakikalık bir sertleşme süresi olan Retro MTA (BioMTA, Kore)'dir.¹⁰⁴ Hızlı sertleşen RetroMTA ile pulpa kuafajından sonra kalsifiye sert doku oluşumunun gerçek odontoblast farklılaşmasının ürünü olmadığı ve normal dentin özelliklerinden yoksun olduğu saptanmıştır.¹⁰⁹ Sınırlı biyoaktif potansiyeli ve normal dentin oluşumu izlenmemesi nedeniyle RetroMTA'nın rejeneratif dişhekimliğinde kullanılmayacağı belirtilmiştir.⁶

ProRoot MTA, MTA Angelus ve Retro MTA üreticileri kısa sertleşme sürelerini hedeflemelerine rağmen (sırasıyla 165 dakika, 15 dakika ve 1.5 dakika), çalışmalar uygun yüzey özelliklerini elde etmek için en az 7 gün gerektiğini göstermiştir.^{110,111} Ek olarak, MTA'nın mekanik bütünlüğü ve bağlanma değerleri üzerindeki etkisiyle, sertleşme süresinin 1 yıl sonrasına kadar olgunlaşmaya devam ettiğine dair kanıtlar mevcuttur.¹¹² Aynı zamanda bu çalışmalar bakteriyel enfeksiyonu önlemek için restorasyon uygulanmadan önce MTA olgunlaşmasının önemini ortaya koymaktadır.⁶

MTA Benzeri Materyaller

Kalsiyum silikat bazlı simanlar başlangıçta endodontik tamir ve kök ucu dolgu materyali olarak geliştirilmiştir.¹¹³ Biyouyumluluk özellikleri göz önüne alındığında, klinik kullanımları hızla direkt ve indirekt pulpa kuafajına doğru genişlemiştir. Ancak yine de uzun sertleşme zamanı, kullanım şeklinin zor olması, zayıf mekanik özelliği, dişlerde renk değişikliğine yol açması gibi belli dezavantajlara sahip olduğu belirtilmiştir.^{113,114} Araştırmacılar bu nedenle, kalsiyum silikat simanların fiziko-mekanik ve kullanım özelliklerini iyileştirmek için çalışmaktadırlar. Bu süreçte her biri kendi özel bileşenlerine (sertleşme zamanı düzenleyiciler, radyoopasite ajanları ve ilaçlar) sahip birçok yeni ürün piyasaya sürülmüştür.⁴⁷ Bununla birlikte, pulpa kuafaj materyallerinin uygun fiziko-mekanik özelliklerin yanı sıra, canlı pulpa dokusuyla direkt temasta olduğundan uygun biyolojik özelliklere de sahip olması gerektiği belirtilmiştir. Bu doğrultuda çalışma kolaylığı, biyolojik uyum ve artmış mekanik özelliklere sahip kalsiyum silikat içerikli ürünler geliştirilmiştir.⁴⁷ MTA benzeri materyaller ve özellikleri **Tablo 3'** te özetlenmiştir.

Tablo 3.

MTA benzeri materyaller ve özellikleri (Ürün içerik ve endikasyon bilgileri üretici firma beyanı doğrultusundadır.)

| İÇERİK | TİCARİ ÜRÜN | ENDİKASYON | AVANTAJ | DEZAVANTAJ |
|---|--|--|---|--|
| Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum fosfat monobazık, amorf silikon oksit ve tantalum pentoksit. ³⁷ | BioAggregate (Innovative BioCeramix, Inc, Vancouver, BC, Kanada) Üretim tarihi:2006 *Farklı bir etikette DiaRoot kök kanal dolgu malzemesi olarak mevcuttur. | -Kök perforasyonu -Kök rezorbsiyon tamiri -Retograd dolgu -Pulpa kuafajı -Apeksifikasyon | -Mineralizasyonu uyarması ² -mRNA ekspresyonunu uyarması ² -Eser miktarda altıminyum dışında metal içermemesi ³ | -Antibakteriyel etkisinin çinko oksit ojenol simandan düşük olması ¹¹⁴ -MTA ve Biodentine kıyasla düşük dentinjenik aktivite göstermesi ¹¹³ |
| Kalsiyum oksit, silikon dioksit, Al ₂ O ₃ , MgO, SO ₃ , P ₂ O ₅ , Na ₂ O, Cl ve H ₂ C. ³⁷ | CEM-Cement (BioniqueDent, Tehran, İran) Üretim tarihi:2006 | -Endodontik dolgu materyali olarak -Pulpa kuafajı -Sealing uygulamalarında | -Tam kalsifiye köprü oluşturmaya ¹²² -Hücre ve vasküler yanıtın uyarması ¹²² -MTA'dan kısa sertleşme süresine sahip olması ¹²⁹ | -Enflamasyon pulpadaki etkisinin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç var ¹²⁷ |
| Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, tantalum oksit, kalsiyum silfat, silika. | Neo MTA Plus (Avalon Biomed Inc., Houston, TX, ABD) Üretim tarihi:2013 | -Direkt ve indirekt pulpa kuafajı -Restorasyon altına astar ya da kaide olarak -Kök kanal dolgusu -Kök rezorbsiyonu ve kök perforasyonlarında -Pulpatomi ve apeksogenezis -Retograd dolgu | -Dişte renk değişikliğine yol açmaması ⁴ -Biyoaktiviteyi arttırması ¹²⁵ | -Etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç var. |
| iRoot FS: kalsiyum silikat, zirkonyum oksit, tantal oksit, kalsiyum fosfat monobazık. ³⁷ iRoot BP: zirkonyum oksit, kalsiyum silikatlar, tantal oksit, kalsiyum fosfat monobazık, doldurucu, kıvam arttırıcı ajanlar. ³⁷ | iRoot BP Plus, iRoot BP, iRoot SF. (Innovative BioCeramix Vancouver, BC, Kanada) *iRoot SP; 'EndoSequence BC' özel etiketi ile Brasseler tarafından distribü edilmektedir. Üretim tarihi:2010 | -Kök kanal dolgusu -Tamir materyali olarak | -Pulpa hücre proliferasyonu, migrasyonu ve mineralizasyonunu sağlama ¹²⁶ -Her klinik kullanım için farklı kıvamların olması ⁴ | -Daha çok çalışmaya ihtiyacı var. |
| Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, tantal pentoksit, zirkonyum oksit, kalsiyum dihidrojen fosfat, kalsiyum hidroksit ve koyulaştırıcı ajan. | EndoSequence BC RRM (Brasseler USA, Savannah, GA, ABD) Üretim tarihi:2009 | -Retograd dolgu -Kök perforasyon tamiri -Kök rezorbsiyon tamiri -Pulpa kuafajı -Apeksifikasyon | -MTA' ya benzer biyouyumluluğa sahip olması ¹³⁰ -Dentin nemi ile sertleşebilmesi ³ -Pulpa kuafajında MTA ile benzer başarı göstermesi ^{131,132} | -Hücre canlılığının konsantrasyonuna bağlı olması ¹³⁰ -İleri çalışmalara ihtiyacı var. |
| Kalsiyum silikat, zirkonyum oksit, tantalum pentoksit, kalsiyum fosfat monobazık, doldurucu ajanlar. pH >12 | EndoSequence BC RRM-Fast Set Putty (Brasseler USA, Savannah, GA, ABD) Üretim Tarihi:2014 | -Direkt pulpa kuafajı -Kök perforasyon tamiri -Kök rezorbsiyon tamiri -Kök rezorbsiyon tamiri -Apeksifikasyon | -Hızlı sertleşmesi ¹²⁸ -Şırınga sistemine sahip olması ³ -Sitatoksisitesi EndoSequence BC RRM'den daha az olması ¹³⁰ | -Klinik uygulamalarına ilişkin ileri çalışmalara ihtiyacı var. |
| Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, zirkonyum oksit (radyoopasite verici), kalsiyum karbonat, kalsiyum oksit, demir oksit. | Biodentine (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, Fransa) Üretim tarihi:2010 | -Kök kanal dolgusunda -tamir -Geçici mine ve kalıcı dentin restorasyonu olarak -Derin ve geniş çürüklü dişlerde -Pulpa kuafajı -Pulpatomi | -Çalışma kolaylığı ¹³⁵ -Artmış biyolojik uyumluluğu ¹³⁵ -İstenilen hücresel yanıtı teşvik etmesi -Kısa sertleşme süresi ³ -Yüzey alanı MTA Angelus'a kıyasla daha fazla olması ¹³⁸ -Kalsiyum hidroksite kıyasla sıkı bir sızdırmazlık, daha az çözümlülük göstermesi ¹³⁸ -Daha az tünel defekti ¹³² -Daha düzgün ve kalın dentin köprüsü oluşturmaya ¹³⁶ -Mikroorganizma büyümesini inhibe etmesi ¹⁴⁴ -Sert ve yumuşak dokularla etkileşiminin marjinal sızdırmazlığı sağlama ⁵ | -Daha düşük radyoopasite göstermesi ¹⁴⁰ -Restoratif materyallere MTA'dan daha düşük bağlanma dayanımı göstermesi ¹⁴⁴ -MTA ile kıyaslandığında oluşturduğu reparatif dentin tabakasının daha az düzenli olması ¹³³ |

MTA benzeri malzemeler 2006 yılından sonra pazarlanmıştır. Bunlar ana bileşen olarak doğal kaynaklı minerallerden üretilen Portland çimentosundan değil, sentetik kalsiyum silikatlardan oluşan ve alüminyum içermeyen malzemelerden üretilmiştir.³ Kalsiyum silikatların kökenindeki bu farklılık sertleşmiş materyalden iyon salınmasında açıkça gösterilmiştir. Portland çimentosuna dayalı Angelus MTA ve MikroMega-MTA 'da yüksek miktarda alüminyum ve eser miktarda arsenik, berilyum, kadmiyum ve krom tespit edilmiştir.¹¹⁵

2006'da piyasaya sürülen BioAggregate (Innovative BioCeramix, Kanada), trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, tantal pentoksit (radyopasite ajanı), monobazik kalsiyum fosfat ve amorf silikon oksitten oluşmaktadır. Kalsiyum fosfat, kalsiyum silikatların sertleştirilmesiyle üretilen kalsiyum hidroksitin bir kısmı ile reaksiyona girmekte ve reaksiyon sırasında hidroksiapatit ve su oluşmaktadır. Bu şekilde üretilen su, hidrasyon reaksiyon hızına katkıda bulunmaktadır. Silikon oksit ise puzolanik reaksiyonla kalsiyum hidroksit ile reaksiyona girerek sertleşme süresine katkıda bulunmaktadır.³ Sertleşme süresinin, optimum toz/sıvı oranında (1 g/0.38 ml su) dört saat olduğu belirtilmiştir. Antibakteriyel etkisinin Dycal'a benzer ve çinko oksit ojenol simandan daha düşük olduğu saptanmıştır.¹¹⁶ Sentetik kalsiyum silikatlara dayanan Bioaggregate'da eser miktarda alüminyum dışında hiçbir metal tespit edilmemiştir.¹¹⁵

“Kalsiyumdan zengin karışım” olarak adlandırılan CEM simanı (BioniqueDent, İran) ilk olarak kanal dolgu materyali olarak kullanıma sunulmuştur.¹¹⁷ Sert doku oluşumunu uyaran bu materyalin antimikrobiyal ve sızdırmazlık özelliği kalsiyum hidroksite benzemektedir. MTA'ya göre daha kısa sertleşme süresine, daha fazla akıcılığa ve daha az film kalınlığına sahiptir.^{118,119} MTA ile karşılaştırıldığında CEM'in doku nekrozunu indüklediği ve gözlenen enflamasyonun daha az olduğu bildirilmiştir.^{120,121} CEM simanı, tam kalsifiye köprülerin oluşumu, hücrel ve vasküler yanıtların uyarılmasında, MTA Angelus ile benzer sonuçlara sahip potansiyel direkt kuafaj ajanları olarak nitelendirilmiştir.¹²²

Malzeme özelliklerindeki değişim, son zamanlarda yeni nesil MTA bazlı simanların geliştirilmesine yol açmıştır. Bunlar Neo MTA Plus (Avalon Biomed, ABD) ve iRoot (Innovative BioCeramix, Kanada) ürün ailesidir.⁶ Her iki materyal de vital pulpa tedavisinde ortak klinik uygulamalara sahiptir. Bizmut oksidin çıkarılmasıyla dişlerde renk değişikliği oluşmadan pulpotomilerde kullanılmak üzere Neo MTA Plus geliştirilmiştir. Radyopasite ajanı hidrasyon üzerinde herhangi bir farklılık yaratmayan tantal oksit ile değiştirilmiştir.^{123,124} MTA Angelus ile karşılaştırıldığında Neo MTA Plus, daha iyi apatit oluşumuna, daha yüksek kristallik ve daha yüksek Ca/P oranına sahipken daha düşük bir CO₃/PO₄ oranı göstererek biyoaktivitenin artmasına neden olabilmektedir.¹²⁵

MTA'nın zor kullanımından yola çıkarak üretilen iRoot ürünlerinin, her klinik uygulama için uygun olanı seçme avantajı sunan farklı kıvamlara sahip olduğu belirtilmiştir. iRoot BP önceden yüklenmiş şırıngalarda depolanırken, iRoot BP Plus kavanozlarda ve daha yoğun bir kıvamda yer almaktadır.⁶ iRoot FS özellikle 57.0 ± 2.7 dakikalık son sertleşme süresiyle daha hızlı bir sertleşme elde etmek için geliştirilmiştir.¹¹⁰ Sistematik bir incelemede, iRoot BP ve iRoot BP Plus materyallerinin pulpa hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu, mineralizasyonunu ve dentin köprüsü oluşumunu artıran biyoyumlu materyaller olduğu sonucuna varılmıştır.¹²⁶ Bu bulgular, iRoot BP Plus'ın kalsiyum hidroksite göre üstünlük gösterdiğini belirten başka bir çalışmada elde edilen bulgularla örtüşmüştür.¹²⁷

2009 yılında piyasaya sürülen EndoSequence BC RRM (Brasseler USA, ABD), trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, tantal pentoksit, zirkonyum oksit, kalsiyum dihidrojen fosfat, kalsiyum hidroksit ve koyulaştırıcı ajan içermektedir. Bu materyal önceden karıştırılmış şırıngalı pat veya susuz yoğun kıvamda kullanılmaktadır. 2014 yılında hızlı sertleşme formülü ve şırınga sistemi ile donatılmış BC RRM-Fast Set Putty (Brasseler USA, ABD) piyasaya sürülmüştür. Bu materyalde, kalsiyum silikatları hidratlamak için gerekli suyun dentinde doğal olarak var olduğu belirtilmiştir.³ Tozdaki kalsiyum silikatlar bir kalsiyum silikat hidrat jeli ve kalsiyum hidroksit üretmek için hidratlanmaktadır. Kalsiyum hidroksit hidroksiapatit ve suyu çöktürmek için fosfat iyonlarıyla reaksiyona girmektedir. Su, ek olarak jel benzeri kalsiyum silikat hidratı çöktürmek için kalsiyum silikatlarla reaksiyona girmeye devam etmektedir. Bu reaksiyonla sağlanan suyun hidrasyon hızının ve sertleşme süresinin kontrol edilmesinde önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir.³ Sertleşme süresi üreticiye göre RRM için yaklaşık iki saat ve BC RRM-Fast Set Putty için yirmi dakika olarak belirtilmiştir. Ancak, bir çalışmada bu durumun şüpheli olduğu belirtilerek ilave edilen su miktarındaki artışın; ilk sertleşme süresinde artma ve son sertleşme süresinin düşme eğilimine yol açtığı saptanmıştır.¹²⁸ Bu materyalin sitotoksitesinin ProRoot MTA ve MTA Angelus'a benzer olduğu belirtilmiştir.¹²⁹ BC RRM simanı, MTA'ya benzer *in vitro* biyoyumluluk göstermiştir.¹³⁰ Pulpa kuafaj ajanı olarak kullanıldığında; pulpa hücrelerinin proliferasyonunu ve reparatif dentin köprüsünün oluşumunu indükleyerek MTA ile benzer sonuçlara sahip olmuştur.^{131,132}

MTA'nın dezavantajlarına yanıt olarak, yeni bir trikalsiyum silikat bazlı siman olan Biodentine (Septodont, Fransa) piyasaya sürülmüştür. Biodentine trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, zirkonyum oksit (radyoopasite verici), kalsiyum karbonat, kalsiyum oksit ve demir oksitten oluşan toz içeren bir kapsül formunda mevcuttur.¹³³ Kapsül 0.7 g toz içermektedir. Hızlandırıcı olarak görev yapan

kalsiyum klorür içeren beş damla sıvı ve su indirgeme ajanı olarak işlev gören suda çözünebilen bir polimer (karışım için gerekli su miktarını azaltan) ve su toz ile bir karıştırma cihazında 30 saniye süreyle 4000–4200 rpm hızında karıştırılmaktadır.¹³³ Üretici firma, sertleşme süresinin 9 ile 12 dakika arasında olduğunu belirtmiştir. Ancak tam sertleşmenin 45 dakika sonra gerçekleştiği saptanmıştır.¹³⁴ Tozdaki kalsiyum karbonatın hidratlama kütlelerinde çekirdeklenme odağı olarak hareket ederek hidrasyonu artırması ve daha hızlı sertleşmeye yol açması beklenmektedir. Tozdaki daha geniş spesifik yüzey alanlarına sahip daha ince parçacıklar da kısa donma süresine katkıda bulunabilmektedir.³ Biodentine'in spesifik yüzey alanının, beyaz MTA Angelus'a kıyasla yaklaşık 2.8 kat fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁸ Nispeten yeni olan bu biyomateryalin MTA'ya benzer özelliklere sahip olduğu iddia edilmekte ve şu anda vital pulpa tedavisi prosedürlerinde kullanımı araştırılmaktadır. Biodentine sandviç tekniğiyle yapılan kompozit restorasyon için tek seansta uygulanabilen veya son restorasyondan önceki gözlem periyodu boyunca tüm kaviteye uygulanabilen kalıcı, biyouyumlu bir dentin materyali olarak tasarlanmıştır.¹³⁵ Kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında MTA/kalsiyum silikatlar, BMP-2 üretimini artırarak enflamatuvar yanıt ve pulpa nekroz oluşumunu azaltmışlardır. Aynı zamanda daha düzgün ve daha kalın dentin köprüsü oluşturmuş ve reparatif dentinogenezi indüklemişlerdir.^{136,137} Biodentine önceki altın standart materyal olan kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında, mekanik olarak daha güçlü, daha az çözünür ve daha iyi sızdırmazlığa sahip bir materyaldir.¹³⁸ Bir çalışmada Biodentine'in basınç dayanımının 7 gün sonra 49 MPa olduğu, Dycal'ın ise sadece 16 MPa olduğu saptanmıştır.¹³⁹

Zirkonyum oksit varlığına rağmen, MTA Angelus'tan önemli ölçüde daha düşük radyoopasite göstermesi Biodentine'in dezavantajlarından biri olmaktadır.¹⁴⁰ Ayrıca radyopasitesi zamanla kademeli olarak azalmakta ve bu durum uzun süreli radyografik gözlemlerde zorluklara neden olmaktadır.⁶

Biodentine'in hem indirekt hem de direkt kuafaj prosedüründe sert ve yumuşak dokularla etkileşimi marjinal sızdırmazlığı sağlamaktadır. Böylece Biodentine tersiyer dentinogenezi ve remineralizasyonu indükleyerek alttaki pulpayı korumaktadır.⁶ Materyalden salınan kalsiyum ve hidroksit iyonuna bağlı olarak Biodentine gibi trikalsiyum silikat materyallerin indirekt pulpa kuafajı için tercih edilebileceği belirtilmiştir.¹⁴¹ Biodentine'in marjinal sızdırmazlığı, tag benzeri yapılar oluşturarak dentin tübüllerine nüfuz etmesiyle sağlanmaktadır ve bu bağlantı ProRoot MTA ile kıyaslandığında dentine benzer bir bağlanma gücünü sağlamaktadır.^{138,142}

Biodentine, mekanik olarak ekspozite olan molar dişlerin direkt kuafajında MTA'ya benzer etkinliğe sahip olmuştur. Bu dişlerde altı hafta sonra enflamatuvar pulpa yanıtı olmaksızın tamamlanmış dentin köprüsü formasyonu ve iyi düzenlenmiş odontoblast ve

odontoblast benzeri hücre tabakaları gözlenmiştir.¹⁴³ Biodentine ve MTA'nın antibakteriyel özellikleri, mikroorganizmanın büyümesi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olan ve dentin dezenfeksiyonuna neden olan yüksek alkali pH'larına bağlanmaktadır.¹⁴⁴

Çürük dişlerde MTA ve Biodentine ile direkt pulpa kuafajı sonrası pulpa-dentin kompleksinin klinik cevabını değerlendirmek için yapılan 6 aylık bir gözlemlerde, MTA ve Biodentine sırasıyla % 91.7 ve % 83.3 başarı oranları göstermiştir.¹⁴⁵ Biodentine ve MTA'nın çürükle ekspozite olmuş olgun daimi dişlerde, direkt pulpa kuafajı veya pulpotomi malzemesi olarak kullanıldığı bir başka çalışmada da benzer başarı oranları saptanmıştır.¹⁴⁶

Daimi genç dişlerde Biodentine ile yapılan direkt kuafajın sonucunu araştıran bir klinik çalışmada; Biodentine 12 ay sonra başarısızlık göstermezken, kalsiyum hidroksit ve MTA aynı süre sonunda % 13.6 başarısızlık oranına sahip olmuştur.¹⁴⁷ Diğer çalışmalar da pulpa kuafaj prosedürlerinde Biodentine ve MTA'nın kalsiyum hidroksite göre üstün başarı oranı gösterdiğini desteklemektedir.^{143,148} Başka bir çalışmada, Biodentine ile direkt kuafajın başarı oranının 40 yaşın altındaki hastalarda % 90.9 iken, 40 yaş ve üstü hastalarda % 73.8 olduğu saptanmıştır.¹⁴⁹

Biodentine'nin kolay manipülasyon, daha düşük maliyet ve daha hızlı sertleşme gibi üstün özellikleri vardır.¹⁵⁰ Yetişkinlerde yapılan bir klinik çalışmada ProRoot MTA ile vakaların % 56'sında, Biodentine ile ise vakaların % 100'ünde tam dentin köprüsü oluşumu izlenmiştir.¹⁵¹ Biodentine'nin dentin köprüsünün farklılaşmasında ve mineralizasyonunda daha iyi bir performansa sahip olduğu, bunun da Biodentine'de gözlenen alkalin fosfataz ekspresyonunda ve kalsiyum nodülü oluşumundaki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁵²

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada Biodentine ve ProRoot MTA, BioAggregate ile kıyaslandığında direkt kuafajı takiben önemli ölçüde daha kalın kalsifiye köprüler oluşturmuştur. Aynı zamanda bu üç biyoaktif endodontik siman sert doku oluşumu, eflamasyon ve nekroz oluşumu açısından optimal pulpal reaksiyon göstermişlerdir.¹⁵³

Biodentine ile beyaz ProRoot MTA arasında tam kalsifiye köprülerin oluşumu açısından önemli bir fark bulunmamıştır.¹⁴³ Mikro-CT görüntüleme tekniğinde dentin köprüsü oluşumu incelendiğinde; MTA'nın Biodentine'den daha düzenli, homojen, tek tip kalınlığa sahip bir reparatif dentin tabakası oluşturduğu gözlenmiştir. Bu veriler MTA ve Biodentine'nin her ikisinin de sert doku bariyeri oluşumunu indüklediğini, ancak MTA'nın daha iyi özelliğe sahip dentin yapımını uyardığını göstermektedir.¹⁵³

Biodentine MTA'ya göre birçok avantaj sunsa da kompozit, kompomer ve rezin modifiye cam iyonomer simanı dahil olmak üzere restoratif materyallere MTA'dan önemli ölçüde daha düşük bağlanma değerleri göstermiştir.¹⁵⁴ İlk sertleşme başladıktan sonra restorasyonun yerleştirilmesi mümkün olmasına rağmen, 72 saatlik bir olgunlaşma döneminden sonra Biodentine'nin makaslama bağlanma dayanımında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmaktadır.¹⁵⁵ Ayrıca Biodentine, iki haftalık bir olgunlaşma döneminden sonra bile kompozite cam iyonomer simandan daha düşük bağlanma dayanımı göstermektedir. Biodentine metakrilat bazlı kompozit ile birlikte kullanıldığında, klinik olarak kabul edilebilir skorlar ve MTA'ya kıyasla daha yüksek bağlanma göstermiştir.¹⁵⁶ Biodentine ile elde edilen düşük sonuçların, iki haftayı bulabilen yetersiz içsel olgunlaşma süreci ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Bu sonuçlar Biodentine ve MTA'nın daha iyi klinik sonuçlara ulaşması için restorasyon uygulanmadan önce olgunlaşmış olması gerektiğinin önemini vurgulamaktadır.^{157,158}

Hayvanlar üzerinde yapılan farklı araştırmalarda Biodentine; CEM siman, MicroMega MTA, Endocem MTA (Maruchi, Kore) ve iRoot BP Plus, ProRoot MTA, beyaz ProRoot MTA ve beyaz MTA Angelus ile karşılaştırıldığında direkt kuafajı takiben benzer pulpa cevapları gösterdikleri gözlenmiştir. Bu materyaller kalsiyum hidroksite kıyasla pulpa iltihabı ve reparatif dentin dokusu oluşumu açısından daha olumlu sonuçlar göstermişlerdir.^{137,138,159,160}

Mevcut bulgular, MTA ve Biodentine'in hem direkt hem de indirekt kuafaj prosedürlerinde vital pulpayı korurken, dentin köprüsü oluşumunu indüklemeye konusunda güvenilir materyaller olduğunu doğrulamaktadır. Biodentine'nin kesin olarak bir pulpa kuafaj ajanı olarak değerlendirilmesi için daha uzun vadeli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Buna rağmen yüksek biyouyumluluğu ve mükemmel biyoaktivitesi bu dental replasman materyalinin en önemli özellikleridir.⁶

Bilimsel kanıtlar genel olarak ProRoot MTA ve Biodentine gibi daha uzun süredir mevcut olan materyallere odaklandığından, yeni kalsiyum silikat materyaller hakkında yalnızca birkaç çalışmanın olduğu belirtilmiştir.⁶ Diğer yeni kalsiyum silikat materyallerin klinik etkinliklerini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Rezin Modifiye MTA Simanlar

Işıklı sertleşen, rezinle modifiye edilmiş ürünler; hassas yerleştirme, sertleşme komutu, üstün fiziksel güç, daha az çözünürlük ve azaltılmış ağır metal salınımı avantajlarına sahiptir. Hidrofilik polimer matrisli ışıklı sertleşen bu ürünler, kalsiyum ve hidroksit iyonlarının yüksek salınımına izin vermekte ve direkt kuafaj için ümit verici malzemeler olarak nitelendirilmektedirler.⁷¹ Rezin modifiye MTA simanlar Tablo 4' te özetlenmiştir.

Tablo 4.

Rezin Modifiye MTA Materyalleri ve Özellikleri (Ürün içerik ve endikasyon bilgileri üretici firma beyanı doğrultusundadır.)

| İÇERİK | TİCARİ ÜRÜN | ENDİKASYON | AVANTAJ | DEZAVANTAJ |
|---|--|---|--|---|
| CaO, Sr cam, füme silika, baryum sülfat, baryum zirkonat, Portland çimentosu tip III, Bis-GMA ve PEGDMA içeren rezin. ³⁷ | TheraCal (Bisco, Schaumburg, IL, ABD) Üretim tarihi:2011 | -Direkt ve indirekt pulpa kuafajı -Kaide ya da astar olarak | -Üstün kullanım özelliklerinin olması ¹⁷¹ -Yeterli biyoaktivite göstermesi ¹⁷⁸ -Dycal'dan yüksek kalsiyum salınımı göstermesi ¹⁶¹ -Üstün bağlanma kalitesi göstermesi ¹⁷⁹ -Düşük çözünürlüğe bağlı olarak yüksek sızdırmazlığa sahip olması ¹⁷⁸ -Kalsiyum silikatlara benzer antibakteriyel etkisi ¹⁷⁷ -Düşük plazma Al seviyesi göstermesi ¹⁷⁷ | -Biodentine' e göre daha düşük remineralizasyona sebep olması ¹⁶² -Pulpa hücre proliferasyonunu azaltması ¹⁶⁸ -Rezinsiz kalsiyum silikat materyallerine göre daha sitotoksik olması ¹⁶⁹ -Dağık bir mineralizasyon dokusu ve disorganize bir pulpa izlenmesi ¹⁶⁹ -Daha fazla kanıtı ihtiyaç var. |
| Diüretan dimetakrilat, fosfat, cam iyonomer, baryum camı, poliakrilik asit, sodyum florür. | ACTIVA BioACTIVE BASE/LINER (Pulpdent, ABD) Üretim tarihi:2014 | -İndirekt pulpa kuafajı -Kavite altına astar ve kaide olarak | -Biyomineralizasyonu uyarması ¹⁸¹ -Flor salması ve reşarj ⁶ | -Daha fazla kanıtı ihtiyaç var. |

Restorasyonlarda görülen kalsiyum silikat materyallerin rezinlere zayıf bağlanmasının üstesinden gelmek için 2011 yılında TheraCal LC (Bisco, ABD) piyasaya sürülmüştür. TheraCal LC, nihai restorasyonun hemen yerleştirilmesini kolaylaştıran hem direkt hem de indirekt pulpa kuafaj malzemesi olarak tasarlanmıştır.⁶ TheraCal LC kalsiyum oksit, kalsiyum silikat partikülleri (tip III Portland çimentosu), stronsiyum cam, füme silika, baryum sülfat ve BisGMA ve polietilen glikol dimetakrilattan oluşan % 43 rezin içeren, ışıklı sertleşen, rezinle modifiye edilmiş kalsiyum silikat bazlı tek tüpten oluşan bir patir.^{47,161} Kullanıma hazır olarak şırıngada sunulmakta ve hidrofobik bir ortamda fotopolimerizasyonla sertleştirilmektedir.⁴⁷

Bu malzemenin dişin yapısını remineralize etme yeteneği, kalsiyum ve hidroksit iyon salma özelliklerine sahip rezin formülüyle ilişkilendirilmiştir. TheraCal LC'den salınan kalsiyum iyonlarının biyoyararlanımının, pulpa ve odontoblastları uyarma potansiyelinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak yine de bu değerlerin Biodentine'e göre daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁶¹⁻¹⁶³

Materyal içindeki sınırlı nem difüzyonu nedeniyle Theracal LC'nin hidrasyon sürecinin tamamlanmamış olduğu keşfedilmiştir. Böylelikle kalsiyum hidroksit üretilmemiş ve daha az kalsiyum iyonu sızıntısı kaydedilmiştir. Bu durum Biodentine'e kıyasla TheraCal LC'nin daha düşük bir remineralizasyon potansiyeli göstermesine neden olmuştur.¹⁶² Sertleşmiş TheraCal LC'de kalsiyum hidroksitin olmaması bu malzemedan salınan kalsiyum iyonlarının hidroksit formunda olmadığını göstermiştir. Rezin matrisinin varlığının TheraCal LC'nin sertleşme mekanizmasını ve kalsiyum iyon kinetiğini değiştirerek daha düşük kalsiyum salınımını açıklayabileceği belirtilmiştir.¹⁶⁴

TheraCal LC'nin eksik hidrasyonu monomer sızıntısına sebep olarak pulpa hücrelerinin toksisitesine yol açmaktadır.⁴⁷ Ayrıca bu monomerlerin toksik olmayan konsantrasyonlarının, mineralizasyon sürecine dâhil olan dentin sialoproteinlerinin ve osteonektinin salgılanmasını engellediği de belirtilmiştir.¹⁶⁵ TheraCal LC'in hidrasyon özelliklerine bağlı hafif kronik enflamasyon, azalmış dentin köprüsü kalınlığına ve daha yüksek enflamasyonla birlikte dentin köprüsü oluşumuna neden olmuştur.¹⁶⁶ TheraCal LC'nin polimerizasyonu esnasında düşük ısı üretimi olmasına rağmen, pulpa kuafajında kullanıldığında olumsuz pulpal etkilere neden olabileceği söylenmiştir.¹⁶⁷ Enflamatuvar yanıt MTA Angelus'a kıyasla daha yoğun olmuş ve bu materyal mineralizasyonu uyarmamıştır.¹⁶⁸ Ek olarak, bu malzemeler rezin bileşenleri ve potansiyel toksisiteyi nedeniyle pulpa canlılığı için bir risk oluşturmuştur. Karşılaştırmalı analizle trikalsiyum silikatlara rezinlerin eklenmesinin sonuçlarını araştıran bir çalışmada, TheraCal'in pulpa fibroblastları için toksik olduğu, Biodentine'den daha yüksek bir enflamatuvar etkiye ve daha düşük bir biyoaktif potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁹ Bu bulgular TheraCal LC'nin onarım kapasitesinin Biodentine'den daha düşük olduğunu bildiren bir başka çalışma ile örtüşmektedir.¹⁶⁶

In vitro bir çalışma, Biodentine ve ProRoot MTA'nın, TheraCal LC'den kesinlikle daha yüksek bir hız ve yoğunlukta yapay olarak dentin remineralizasyonunu indüklediğini belirtmiştir.¹⁷⁰ Biodentine ile hücre canlılığı korunurken, TheraCal ile pulpa hücre proliferasyonunda önemli bir azalma meydana geldiği saptanmıştır. Sağlam pulpa dokusuna direkt kuafaj materyallerinin uygulandığı bir çalışmada Biodentine altında çok sayıda mineralize odak görülürken, TheraCal altında küçük ve dağınık bir mineralizasyon ve düzensiz bir pulpa dokusu izlenmiştir.¹⁶⁹

Geleneksel kalsiyum silikatlar ve MTA materyalleri ile karşılaştırıldığında rezin modifiye materyaller, anında ışıkla polimerizasyon ve üstün fiziksel özellikler gibi çeşitli avantajlara sahiptir.¹⁷¹ TheraCal LC'nin ProRoot MTA ve Dycal'dan daha yüksek kalsiyum salınımı gösterdiği, ancak çözünürlüğünün önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. TheraCal LC ile ortamın pH'ı, ProRoot MTA'nın pH'sına benzerlik göstermiştir.¹⁶¹ TheraCal LC, kalsiyum hidroksit veya kalsiyum silikat materyallerine benzer antibakteriyel aktivite göstermiştir.¹⁷² Hem TheraCal LC hem de rezinle modifiye edilmiş kalsiyum hidroksit, fare odontoblast hücreleri ve insan pulpa kök hücreleri üzerinde Dycal'a benzer veya daha düşük sitotoksikite göstermiş, ancak Biodentine, MTA Angelus ve ProRoot MTA gibi rezinsiz kalsiyum silikatlara göre daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir. Ancak bu sitotoksitenin, örnek hazırlama sırasında TheraCal LC test örneklerinin yüzeyindeki oksijen inhibisyon tabakasında bulunan polimerize olmamış monomerlerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir.^{74,173} Polimerize olmamış monomerlerin/rezinlerin pulpa hücreleri için toksik

olduğu, polimerize rezinlerin ise toksik etki göstermediği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte pulpa kuafaj materyalleri oksijen varlığı olmadan dişlerin içine yerleştirildiği için, bir oksijen inhibisyon tabakasının klinik olarak önemli olmadığı belirtilmiştir. Sitotoksikite testlerinden önce malzemelerin bir Mylar strip ile kaplanmasıyla oksijen inhibisyon tabakasının azaltılmasının ya da yüzeyin etanol veya aseton ile durulanmasıyla oksijen inhibisyon tabakasının kaldırılmasının klinik açıdan daha anlamlı olacağı belirtilmiştir.^{80,81}

Köpeklere uygulanan parsiyel pulpotomi vakalarında pulpa cevapları değerlendirildiğinde; örneklerin sadece % 33'ünde tam dentin köprüsü izlenmiştir. TheraCal LC'nin ProRoot MTA ve Retro MTA'ya kıyasla en kötü pulpal yanıtı neden olduğu saptanmıştır. TheraCal LC örneklerinin daha düşük kalitede kalsifik bariyer oluşturduğu, yoğun enflamasyona ve odontoblastik tabaka formasyonunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Kuafaj materyalinde polimerize olmamış halde kalabilen rezin varlığının toksisiteye ve iltihaplanmaya yol açan olumsuz pulpal reaksiyonlara sebep olduğu belirtilmiştir.¹⁷⁴

Krom, arsenik ve kurşun gibi düşük seviyelerdeki ağır metallerin, sudaki ve yapay vücut sıvısındaki ProRoot ve MTA Angelus gibi katı MTA bazlı malzemelerden sızdığı gösterilmiştir.^{89,175} Ancak düşük konsantrasyonun klinik uygulamada kullanılmasının güvenli olacağı düşünülmüştür.^{175,176} Kalsiyum silikat bazlı materyallerden ağır metal (alüminyum) salınımının karşılaştırıldığı *in vivo* hayvan çalışmasında, MTA Angelus'un implante edildiği plazmadaki alüminyum seviyesi, TheraCal LC ve kontrol gruplarının iki katı kadar yüksek olmuştur.¹⁷⁷ TheraCal LC'nin düşük çözünürlüğü¹⁶¹ ve kısa sertleşme süresi nedeniyle daha az alüminyum salınımının muhtemel olduğu belirtilmiştir.¹⁷⁷

TheraCal LC'nin çözünürlüğü ProRoot MTA, MTA Angelus ve Biodentine'den daha düşük olduğu için dentinal veya pulpal sıvılarla temasa rağmen pulpa kuafaj bölgesini kapatmaktadır. Ek olarak dentinal sıvılar indüklenen apatitin sızdırmazlığına katkı sağlayan kalsiyum ve hidroksit iyonlarının salınmasında önemli bir rol oynamaktadır.²² TheraCal LC daha iyi performans gösteren üstün sızdırmazlık yeteneğiyle MTA ve Biodentine ile karşılaştırılabilir arayüzey mikrosızıntısı göstermiştir.¹⁷⁸ TheraCal LC kompozit veya cam iyonomer siman ile tabakalandığında Biodentine'den daha yüksek bağlanma gücü göstermiştir.¹⁷⁹ Bağlanma gücünü geliştirmek için, TheraCal LC'ye kompozit restorasyon yerleştirirken asitle ve yıka adeziv sistem kullanılması önerilmektedir.¹⁸⁰

Yeterli biyoaktivite, üstün kullanım özellikleri ve nihai restorasyonu ile üstün bir bağlanma kalitesi indirekt kuafaj ajanı olarak TheraCal LC'nin kullanılmasını

haklı çıkarılabilsede, daha kapsamlı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar gereklidir. Dahası TheraCal LC direkt kuafaj için önerilmemektedir.¹⁶⁹

ACTIVA BioACTIVE-BASE/LINER (Pulpdent, ABD); kompozitlerin dayanıklılık, estetik ve fiziksel özelliklerini, cam iyonomer simanın ise kalsiyum, fosfat ve florür salınımını ve reşarjını hedefleyerek 2014 yılında piyasaya sürülmüştür. İddia edilen biyoaktiviteye rağmen üretici firma, pulpa tutulumu olmayan durumlarda ACTIVA BioACTIVE ürünlerinin ve sadece indirekt kuafaj durumlarında ACTIVA BioACTIVE-BASE/LINER'ların kullanılmasını önermektedir.⁶ ACTIVA'nın, aynı miktarda kalsiyum ve hidroksil iyonu salmasına bağlı olarak MTA, Biodentine ve TheraCal LC ile aynı seviyede biyomineralizasyonu uyarma potansiyeli olduğu gösterilmiştir.¹⁸¹ Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan bir *in vivo* çalışmada, ACTIVA BioACTIVE BASE/LINER'in kalsiyum silikat materyallere kıyasla sıçan subkutan dokuları için mükemmel biyouyumluluk ve iyileşme sergilediği sonucuna varılmıştır.¹⁸²

Yeni nesil ışıkla sertleşen rezinle modifiye edilmiş kalsiyum silikatların klinik önemini doğrulamak ve bu malzemelerin indirekt kuafaj dışında vital pulpa tedavisinde kullanımını desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.⁶

Rezin İçerikli Kuafaj Materyalleri

Kompozit ve Metil Metakrilat (MMA) Bazlı Simanlar

Klinik olarak kullanılan inorganik bileşiklere dayanan mevcut malzemelerin sızdırmazlık kabiliyetinin daha fazla iyileştirilmesi gerekmektedir. Mevcut materyallerin tünel defektlerine sebep olması adeziv rezinlerin kullanımını gündeme getirmiştir.^{3,7,183} Yapılan çalışmalarda adeziv rezinlerin etkili örtüleyicilik sağladığı saptanmış ancak monomer sitotoksitesinin sertleşmeden önce veya sonra vital pulpayı etkileyebileceği bildirilmiştir.³

Bir çalışmada tavşan kesici dişlerinden çıkarılan MMA'ya daldırılmış pulpa dokularında osteokalsin ve osteodentin oluşumu izlenmiştir. Bu durum MMA'nın pulpa dokusunun osteojenik aktivitesini inhibe etmediğini göstermiştir.¹⁸⁴ Yapılan çalışmalarla MMA'nın pulpa dokusu üzerinde minimal etkisi olduğu saptanmıştır.³ Ayrıca rezinlere verilen pulpa yanıtının sadece monomerinin tipinden değil aynı zamanda polimerizasyon başlatıcısından da önemli ölçüde etkilendiği belirtilmiştir. Bu doğrultuda Tribütilloran (TBB) başlatıcılı rezinlerin daha az pulpal yanıtı sebep olduğu saptanmıştır.³

MMA-TBB rezin simanlar

Başarılı klinik uygulamaları olan MMA-TBB rezini, uzun süredir pulpa kuafajında kullanılmaktadır.³ Umut verici olarak görülen MMA-TBB rezini vital dişlere yerleştirildiğinde 2–35 ay sonra dişlerde pulpa nekrozu veya parsiyel pulpitis gözlenmemiştir.^{3,162} MMA-TBB rezin simanların özellikleri **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

Tablo 5.

MMA-TBB Rezin Simanlar

| İÇERİK | AVANTAJ | DEZAVANTAJ |
|---------------------------------|---|--|
| Metil metakrilat- tribütilloran | -Etkili bir sızdırmazlık sağlaması | -Polimerize olmadan önce monomerin sitotoksik etki göstermesi ³ |
| (MMA-TBB) rezin simanlar | -Diğer materyallerden daha hızlı yapay dentin köprüsü oluşturmaları ³ -TBB başlatıcının MMA'nın arayüzey polimerizasyonunu indüklemesi ¹⁸⁷ | -Bakterisit etkisinin olmaması ³ -Daha çok çalışmaya ihtiyacı var. |

4-META/MMA-TBB rezini (SuperBond, Japonya) Japonya'da rezin konusunda tecrübeli hekimler tarafından kullanılmaktadır. Bu rezin, sıçan pulpa hücrelerinin hücresel aktivitelerinde rezinin sitotoksik yanıtına neden olmadığını öne süren kontrol plastik plakalarıyla karşılaştırılabilir bulunmuştur.¹⁸⁵ Bir çalışmada 4-META rezini yeni uygulandığında hücre canlılığı % 66 iken sertleşmiş rezinde % 100'e yükselmiştir. Bu sonuç MMA rezinin sitotoksitesinin sertleşme sırasında önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.¹⁸⁶ TBB başlatıcı ise, zamanla sertleşirken artık MMA'yı azaltmakta ve dentin arayüzünde MMA'nın arayüzey polimerizasyonunu indüklemektedir. TBB, kollagen ve MMA polimerinden oluşan bir graft polimerinin üretilmesi için MMA'nın dentin kollajeni üzerine graft polimerizasyonu sağlamaktadır.¹⁸⁷

4-META rezini dentin köprüsü oluşumu ve periapikal dokunun doğal yenilenmesini teşvik etmektedir. Bazı çalışmalarda kalsiyum hidroksite benzer sonuçlar göstermiştir. Rezinlerin sitotoksitesisi değerlendirildiğinde 4-META rezini hafif toksik etkiler gösterirken Bis-GMA hücrelere toksik etki göstermektedir.³

Dentin köprüsü oluşumu her zaman tüm deneysel vakalarda gözlemlenmemiştir. Bu durumun 4-META rezininin neden olduğu zayıf bir enflamatuar yanıt ile ilişkili olabileceği söylenmiştir.³ Pulpa onarımında, kalsiyum hidroksit uygulamasının neden olduğu ilk hafif enflamatuar reaksiyonun doku onarımı için bir ön koşul olduğu ve bu temel adım atlanırsa meydana gelmeyeceği belirtilmiştir.¹⁵ Bu nedenle, rezinin neden olduğu bir enflamatuar reaksiyon bazen hafif reaksiyon seviyesinin altına düşebilmektedir.

MMA-TBB rezininin dentine geleneksel restoratif rezinlerden daha iyi bağlanmakta ve daha az polimerizasyon büzülmesi izlenmektedir. Bu sızdırmazlık özelliği kuafajda istenilen bakteriyel kontaminasyona karşı korumayı desteklemektedir. Kalsiyum hidroksit ve MTA'nın doğal bir dentin köprüsü oluşturması en az bir hafta sürerken, MMA-TBB rezininin yapay dentin köprüsü oluşturması için bir gün yeterli olmaktadır. Pulpanın zarar görmesini en aza indirmek için, bakteriyel kontaminasyona karşı koruyucu pulpal bariyerin hızla oluşturulması istenmektedir. Dahası eski doğal dentin köprüleri bazen tünel kusurlarına sahip olmaktadır. Ancak sızdırmaz yapay köprünün böyle bir kusura sahip olmadığı belirtilmiştir. Japonya'da yalnızca sınırlı

sayıda klinisyen tarafından kullanılmasına rağmen, MMA-TBB rezininin gelecekte klinik uygulamada dünya çapında kabul görmesi beklenmektedir. Resinin yaygın olarak kullanılması için, direkt kuafaj malzemesi olarak resmi onay alması gerekmektedir.³

Genel olarak klinik semptomların olmadığı ve klinik muayenenin normal olduğu vakalarda MMA-TBB ile pulpa kuafajı önerilmektedir. Çürük uzaklaştırma sırasında veya sonrasında, ekspozite pulpanın sınırlı enflamasyona sahip olduğundan şüphelenildiğinde; MMA-TBB rezini yerine kalsiyum hidroksit/MTA kullanılmalıdır. MMA-TBB rezini bakterisit etkiye sahip olmadığından, klinik olarak sadece enfekte olmamış pulpa için kullanılması gerekmektedir.³

Diğer Potansiyel Kuafaj Materyalleri

Piyasadaki mevcut kuafaj materyallerinin haricinde pek çok farklı bileşen, potansiyel kuafaj materyali olarak incelenmiştir. Bunlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6.

Diğer Potansiyel Kuafaj Materyalleri ve Özellikleri

| İÇERİK | AVANTAJ | DEZAVANTAJ |
|--|--|---|
| Çinko oksit öjenol (ZOE) | -Bakterisidal etkinlik | -Sitotoksik olması ⁷¹ -Pulpada kronik enflamasyona sebep olması ⁸ -Dentin köprüsü oluşumunun olmaması ⁸ -Pulpa kuafajında kullanımı önerilmez. |
| Cam iyonomer/Resin modifiye cam iyonomer | -ZOE den daha az sitotoksik ⁷¹ -Kimyasal olarak dişlere bağlanma ⁷¹ | -Uzun süreli başlangıç asitliği ⁸ -Antibakteriyel özelliğinin olmaması ⁷¹ -Dentin köprüsü formasyonu izlenmez ⁸ |
| Propolis | -Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkili olması ^{118,120} -Dentin yapımını uyarması ¹⁸⁸ | -Pulpa kuafajında kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma var. |
| Lazer | -Hemostaz, biyostimülasyon ve dekontaminasyon sağlanması ¹⁸⁹ -Ağrı ve enflamasyonu azaltması | -Pulpa üzerinde fazla ısı artışı oluşturabilmesi ¹⁹⁰ -Bazı tiplerinin kontrolünün zor olması -Termal yaralanmalara sebep olabilmesi -Pulpa kuafajında kullanımıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç var. |
| Büyüme faktörleri (Mine matris proteini, dentin matris protein-1) | -MTA ile birlikte kullanımlarının hücre farklılaşmasını hızlandırması ¹⁹³ | -Mine matris proteini sert doku oluşumunda ve sızdırmaz örtücülükte tek başına etkisiz ¹⁹² -Saklama koşulları zor ve pahalı ¹⁴⁸ |
| Radyo dalgaları | -Yumuşak dokuda koagülasyon ¹²⁰ -Yüksek kalitede dentin köprüsü oluşması ¹²⁰ | -Sınırlı sayıda çalışma var. |
| Kalsiyum fosfat | -Tetrakalsiyum fosfat dentin köprüsü yapımını uyandır ¹²⁵ | -Trikalsiyum fosfatın bakteriyel infiltrasyonu engellemesi ¹²⁴ |

Çinko oksit öjenol (ZOE), cam iyonomer/rezinle modifiye edilmiş cam iyonomer (CİS/ RMCİS) dahil olmak üzere birçok materyal direkt kuafaj malzemesi olarak nitelendirilmiştir. Kalsiyum hidroksit ve kalsiyum silikatlarla benzer şekilde, ZOE'nin de bakterisidal etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak ZOE oldukça sitotoksik olmasına sebep olacak miktarda öjenol salımı göstermektedir.⁷¹ Bir çalışmada ZOE'nin 12 haftalık direkt kuafaj uygulaması sonrasında pulpa iyileşmesi olmadan kronik enflamasyona neden olduğu saptanmıştır.⁸ Bu nedenle direkt kuafaj için ZOE önerilmemektedir.

CİS/RMCİS, ZOE'den daha az sitotoksiktir ve kimyasal olarak dişlere bağlanabilmektedir. Bununla birlikte kalsiyum hidroksit/kalsiyum silikatların aksine CİS/RMCİS asidiktir ve antibakteriyel etkileri yoktur.⁷¹ Diğer bileşenlerin sitotoksitesine ek olarak, düşük pH'ta uzun süreli başlangıç asitlikleri pulpa üzerinde zararlı etkilere neden olabilmektedir. RMCİS ile direkt kuafajın kronik enflamasyon gösterdiği ve dentin köprüsü oluşumunun izlenmediği saptanmıştır.⁸ CİS/RMCİS, direkt pulpa kuafajı için kullanılmamalıdır.

Propolis bal arılarının; ağaçlar ve yaprak tomurcuklarında bulunan çatlaklardan topladıkları reçinelerden oluşan antibakteriyel, antiviral, antifungal, antioksidan, antiinflamatuvar, yara iyileştirici, doku yenileyici ve anestetik özelliklere sahip doğal bir ajandır.^{118,120} Propolis ve kalsiyum hidroksitin karşılaştırıldığı bir *in vivo* çalışmada, propolisin pulpa enflamasyonuna yol açmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada propolisin nekroz ve enfeksiyon gelişimine sebep olmadan kaliteli tubuler dentin yapımını sağladığı saptanmıştır.¹⁸⁸

Restoratif diş tedavisinde pek çok kullanım alanına sahip lazerler, pulpa kuafajında da kullanılmaktadır. Hemostaz, biyostimülasyon, dekontaminasyon gibi avantajları ile diğer kuafaj prosedürlerine alternatif sağlamaktadır.¹⁸⁹ CO₂ ve Nd:YAG lazerler pulpada ısı artışına yol açmaktadır.¹⁹⁰ Er: YAG lazerlerin kuafaj ajanları ile birlikte uygulaması incelenmiştir ancak standart işlem adımları ve parametreleri için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.¹⁹¹ Diyet lazerlerin melanin ve hemoglobindeki yüksek emilimi ile yumuşak dokuda etkili oldukları belirtilmiştir.¹⁸⁹ Her lazer tipinin farklı avantajlarının olması ve ilgili çalışmaların yetersiz olmasından ötürü kuafajda kullanımlarıyla ilgili standartizasyon sağlanamamıştır.

Pulpa kuafajında büyüme faktörleri de kullanılmaktadır. Bir mine matris proteini olan Emdogain (Straumann), dentin köprüsü oluşumunu taklit ettiği için direkt pulpa kuafajında kullanımı düşünülmüştür. Ancak araştırmacılar Emdogain jelin propilen glikol aljinat jelde çözünmesi sebebiyle sert doku oluşumunda etkisiz olduğunu ve sızdırmaz bir örtücülük sağlayamadığını belirtmişlerdir.¹⁹² MTA ile kombine kullanıldığında, tek başına MTA kullanımına göre pulpa hücrelerinin odontoblast benzeri hücrelere farklılaşması daha hızlı olmaktadır.¹⁹³ Kullanılan bir diğer büyüme faktörlerinden dentin matris proteini 1, TGF-β1 ve insülin benzeri büyüme faktör 2 de dentin yapımını uyarmaktadır. Ancak saklama koşullarının zor olması ve pahalı olmaları kullanımlarını sınırlandırmaktadır.¹¹⁸

Klinik başarıyı arttırmak için pulpa ekspozite olduğu zaman mümkün olduğunca hızlı ve güvenilir bir yöntemle hemostazın sağlanması gereklidir. Bu nedenle yüksek frekanslı radyo dalgaları (HWR) direkt pulpa kaplamasında kullanım alanı bulmuştur. HRW, radyo sinyallerini kullanarak yumuşak dokuda

koagülasyon oluşturmakta, pulpal enflamasyon ve nekroz riskini azaltarak tamir dentini oluşumunu uyarmaktadır.¹²⁰

Kendi kendine sertleşebilen toz ve likitten oluşan biyoaktif bir materyal olan kalsiyum fosfat; organik asit solüsyonları ile karıştırılarak hidroksiapatiti oluştururlar.¹⁹⁴ Pulpayı uyararak tersiyer dentin yapımını sağlamaktadırlar. Tetrakalsiyum fosfat ise düşük ısıda sertleşebilen yeni kalsiyum fosfat simanıdır. Yüzeysel pulpa nekrozu ve pulpa enflamasyonu olmadan dentin köprüsü yapımını uyarmaktadır.¹⁹⁵

İlloprost vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını stimule ederek anjiogenezi ve hücrel farklılaşmayı arttıran bir prostasiklin analogudur.¹¹⁸ İlloprostun, osteo/odontojenik belirteçlerin ve anjiogenik faktörlerin ekspresyonunu artırarak tersiyer dentin oluşumunu indüklediği bildirilmiştir.¹⁹⁶

Gelecek Araştırmalar ve Materyallerden Beklentiler

Klinik pratikte kuafaj uygulaması; farklı materyaller yardımıyla çeşitli biyolojik süreçlerin aktive edildiği ve bu sayede tamir ve rejenerasyonun hedeflendiği oldukça önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla pek çok materyal geliştirilmiş, modifiye edilmiş ve incelenmiştir. Mevcut kuafaj materyallerinin farklı etki, avantaj ve dezavantajları söz konusudur. İdeal kuafaj materyali arayışı ise halen devam etmektedir.

Direkt kuafajın başarı oranı, pulpektomiden daha düşük olmaktadır. Mevcut materyaller, restoratif materyalin yanı sıra dentin ile pulpa kuafaj materyali arayüzündeki sızıntı nedeniyle etkisiz olmaktadır.³ Gelecekteki kuafaj malzemelerinin geliştirilmesi için, eksraselüler matris kullanımı bir seçenek olarak düşünülmektedir.^{15,16} Diğer bir seçenek ise; restoratif materyal için direkt kuafaj materyali üzerinde ara yüzey polimerizasyonu başlatma kabiliyetine sahip yüksek kaliteli dentin adeziv materyalinin uygulanması olabilir. Bu amaçla MMA-TBB rezininin sadece restorasyon için değil, aynı zamanda gelecekte direkt kuafaj için de faydalı olacağı belirtilmektedir. Bu sayede sızıntının önlenmesinin uzun vadede başarıyı artıracığı düşünülmektedir.³

Son verilere göre irreversible pulpitisin tedavisinde, Biodentin ve MTA gibi biyoaktif materyallerin kısmi veya tam pulpotomiyle kullanımının; dentin köprüsü oluşumunu ve pulpa fonksiyonunun tekrar kazandırılmasını sağladığı iddia edilmektedir. Bu sadece immatür dişlerde değil, aynı zamanda matür dişlerde de bildirilmiştir. Irreversible pulpitis tedavisinde bir paradigma değişikliğini temsil eden bu sonuçlar, birçok faktöre bağlı gibi görünmektedir.⁴⁷

Bu faktörler;

-Pulpa iltihabı ve rejenerasyonunun lokal olarak düzenlenmesi⁶⁵

-Kök hücrelerin varlığı ve doğasında var olan yüksek pulpa rejenerasyon kapasitesi^{51,197}

-Biodentine gibi biyoaktif materyallerin antienflamatuvar aktivitesi^{51,197}

-Kök hücre farklılaşmasına ve dentin köprüsü oluşumuna neden olan ortamdaki materyal yan ürünleri¹⁹⁸

-Materyalin pulpa fibroblast ile etkileşimi ve ardından pulpa dokusu rejenerasyonunda rol alan FGF-2 ve TGF-β1 gibi faktörlerin salınımı⁵² olarak sıralanabilir.

Sonuç olarak; ideal kuafaj materyaline ulaşabilmek ve kuafaj uygulamalarında başarı oranını artırabilmek için, söz konusu bu faktörlerin göz önünde bulundurulduğu kapsamlı ileri çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Prof. Dr. Turan Cengiz, Endodonti, İzmir, Barış yayınları, 1990: 222.
2. Carlo Prati, Maria Giovanna Gandolfi. Calcium silicate bioactive cements: Biological perspectives and clinical applications. *Dent Materials* 2015; 31(4): 351-70.
3. Komabayashi, T.; Zhu, Q.; Eberhart, R.; Imai, Y. Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth. *Dent. Mater. J.* 2016, 35, 1–12.
4. Hermann B. Dentinobliteration der Wurzelkanäle nach Behandlung mit Calcium. *Zahnärztl Rundschau* 1930; 39: 888-898.
5. Cavalcanti BN, Rode SM, Marques MM. Cytotoxicity of substances leached or dissolved from pulp capping materials. *Int Endod J* 2005; 38: 505-509.
6. Marta Kunert, Monika Lukomska-Szymanska. Bio-Inductive Materials in Direct and Indirect Pulp Capping—A Review Article. *Materials* 2020; 13(5): 1204
7. Cox, C.F.; Subay, R.K.; Ostro, E.; Suzuki, S.; Suzuki, S.H. Tunnel defects in dentin bridges: Their formation following direct pulp capping. *Oper. Dent.* 1996, 21, 4–11.
8. Hilton, T.J. Keys to Clinical Success with Pulp Capping: A Review of the Literature. *Oper. Dent.* 2009; 34, 615–625.
9. Dougherty E, inventor. Dental cement material patent United States Patent & Trademark Office 3,047,408. 1962.
10. Sawusch R. Dycal capping of exposed pulps in primary teeth. *J Dent Child* 1963; 30: 141-149.
11. Simon, S.; Smith, A.J.; Lumley, P.J.; Cooper, P.R.; Berdal, A. The pulp healing process: From generation to regeneration. *Endod. Top.* 2012; 26, 41–56.
12. Hargreaves, K.M.; Goodis, H.E.; Seltzer, S. *Seltzer and Bender's Dental Pulp*; Quintessence Pub. Co.: Chicago, IL, USA, 2002; ISBN 9780867154153.
13. Tewari S. Assessment of coronal microleakage in intermediately restored endodontic access cavities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 716-719.
14. Watts A, Paterson RC. The response of the mechanically exposed pulp to prednisolone and triamcinolone acetonide. *Int Endod J* 1988; 21: 9-16.
15. Goldberg M, Farges JC, Lacerda-Pinheiro S, Six N, Jegat N, Decup F, et al. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacol Res* 2008; 58: 137-147.
16. 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.
17. Decup F, Six N, Palmier B, Buch D, Lasfargues JJ, Salih E, Goldberg M. Bone sialoprotein-induced reparative dentinogenesis in the pulp of rat's molar. *Clin Oral Investig* 2000; 4: 110-119
18. Six N, Septier D, Chaussain-Miller C, Blacher R, DenBesten P, Goldberg M. Dentonin, a MEPE fragment, initiates pulp-healing response to injury. *J Dent Res* 2007; 86: 780-785.
19. Koike T, Polan MA, Izumikawa M, Saito T. Induction of reparative dentin formation on exposed dental pulp by dentin phosphophoryn/collagen composite. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 745139.
20. Tarim B, Hafez AA, Cox CF. Pulpal response to a resin-modified glass-ionomer material on nonexposed and exposed monkey pulps. *Quintessence Int* 1998; 29: 535-542.
21. do Nascimento AB, Fontana UF, Teixeira HM, Costa CA. Biocompatibility of a resin-modified glass-ionomer cement applied as pulp capping in human teeth. *Am J Dent* 2000; 13: 28-34.
22. Gandolfi, M.G.; Siboni, F.; Botero, T.; Bossù, M.; Riccitiello, F.; Prati, C. Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: Biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* 2015, 13, 41–60.
23. Mickenautsch, S.; Yengopal, V.; Banerjee, A. Pulp response to resin-modified glass ionomer and calcium hydroxide cements in deep cavities: A quantitative systematic review. *Dent. Mater.* 2010; 26, 761–770.
24. Torabinejad M, White DJ, inventors. Tooth filling material and method of use. patent United States Patent & Trademark Office 5,415,547. 1995.
25. Noriyasu Hosoya, Tomoyoshi Takigawa, Taku Horie et al. A review of the literature on the efficacy of mineral trioxide aggregate in conservative dentistry. *Dental Materials Journal* 2019; 38(5): 693–700.
26. Aguilar P, Linsuwanont P. Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review. *J Endod* 2011; 37: 581-587.
27. Pashley DH. Dynamics of the pulpo-dentin complex. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996; 7: 104-133.
28. Bergenholtz G. Advances since the paper by Zander and Glass (1949) on the pursuit of healing methods for pulpal exposures: historical perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: S102-S108.
29. Bogen G, Kim JS, Bakland LK. Direct pulp capping with mineral trioxide aggregate: an observational study. *Journal of American Dental Association* 2008; 139, 305–15.
30. Marques MS, Wesselink PR, Shemesh H. Outcome of direct pulp capping with mineral trioxide aggregate: a prospective study. *Journal of Endodontics* 2015; 41, 1026–31

31. Bjørndal L. Caries pathology and management in deep stages of lesion formation. In: Bjørndal L, Kirkevang L-L, Whitworth J, eds. *Textbook of Endodontology*, 3rd edn. Oxford, 2018; UK. Wiley Blackwell, pp. 61–78.
32. L Bjørndal, S. Simon, P. L. Tomson & H. F. Duncan. Management of deep caries and the exposed pulp. *International Endodontic Journal* 2019; 52, 949–973.
33. Bjørndal L, Fransson H, Bruun G et al.. Randomized clinical trials on deep carious lesions: 5-year follow-up. *Journal of Dental Research* 2017; 96, 747–53.
34. Asgary S, Ahmadyar M. Vital pulp therapy using calcium-enriched mixture: An evidence-based review. *Journal of Conservative Dentistry* 2013;16, 92–8.
35. M. Parirokh, M. Torabinejad & P. M. H. Dummer. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview – part I: vital pulp therapy. *International Endodontic Journal* 2018; 51, 177–205.
36. Asgary S, Nourzadeh M, Eghbal MJ. Miniature pulpotomy of symptomatic mature permanent teeth, a report of two cases. *Iranian Endodontic Journal* 2016; 11, 75–8.
37. Mente J, Hufnagel S, Leo M et al.. Treatment outcome of mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping, long-term results. *Journal of Endodontics* 2014;40, 1746–51.
38. Çalışkan MK, Güneri P. Prognostic factors indirect pulp capping with mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide, 2- to 6-year follow-up. *Clinical Oral Investigation* 2017; 21, 357–67.
39. Jang Y, Song M, Yoo IS, Song Y, Roh BD, Kim E. A randomized controlled study of the use of ProRoot mineral trioxide aggregate and Endocem as direct pulp capping materials, 3-month versus 1-year outcomes. *Journal of Endodontics* 2015; 41, 1201–6.
40. Mente J, Geletneky B, Ohle M et al. Mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping, an analysis of the clinical treatment outcome. *Journal of Endodontics* 2010; 36, 806–13.
41. Cho SY, Seo DG, Lee SJ, Lee J, Lee SJ, Jung IY. Prognostic factors for clinical outcomes according to time after direct pulp capping. *Journal of Endodontics* 2013; 39, 327–31.
42. CF, Bergenholtz G, Heys DR, Syed SA, Fitzgerald M, Heys RJ. Pulp capping of dental pulp mechanically exposed to oral microflora: a 1-2 year observation of wound healing in the monkey. *Journal of Oral Pathology* 1985;14, 156–68.
43. Nair PNR, Duncan HF, Pitt Ford TR, Luder HU. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomized controlled trial. *International Endodontic Journal* 2008; 41, 128–50.
44. Baldissera EZ, Silva AF, Gomes AP et al. Tenascin and fibronectin expression after pulp capping with different hemostatic agents: a preliminary study. *Brazilian Dental Journal* 2013; 24, 188–93.
45. Tuzuner T, Alacam A, Altunbas DA, Gokdogan FG, Gundogdu E. Clinical and radiographic outcomes of direct pulp capping therapy in primary molar teeth following haemostasis with various antiseptics: a randomised controlled trial. *European Journal of Paediatric Dentistry* 2012; 13, 289–92.
46. Galler KM. Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *International Endodontic Journal* 2016; 49, 926–36.
47. Thomas Giraud, Charlotte Jeanneau, Charlotte Rombouts, Hengameh Bakhtiar, Patrick Laurent, Imad About. Pulp capping materials modulate the balance between inflammation and regeneration. *Dent Materials* 2019; 35(1):24-35.
48. Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 7614–20.
49. Giraud T, Jeanneau C, Bergmann M, Laurent P, About I. Tricalcium silicate capping materials modulate pulp healing and inflammatory activity in vitro. *J Endod* 2018; 44(11):1686-1691.
50. 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.
51. About I. Dentin–pulp regeneration: the primordial role of the microenvironment and its modification by traumatic injuries and bioactive materials. *Endod Top* 2013;28, <http://dx.doi.org/10.1111/etp.12038>.
52. Mathieu S, Jeanneau C, Sheibat-Othman N, Kalaji N, Fessi H, About I. Usefulness of controlled release of growth factors in investigating the early events of dentin-pulp regeneration. *J Endod* 2013; 39: 228–35.
53. Zhang W, Walboomers XF, Jansen JA. The formation of tertiary dentin after pulp capping with a calcium phosphate cement, loaded with PLGA microparticles containing TGF-beta1. *J Biomed Mater Res A* 2008;85:439–44.
54. Smith AJ, Scheven BA, Takahashi Y, Ferracane JL, Shelton RM, Cooper PR. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Archives of Oral Biology* 2012; 57, 109–21.
55. Piva E, Silva AF, Nor JE. Functionalized scaffolds to control dental pulp stem cell fate. *Journal of Endodontics* 2014; 40, 33-40.
56. Smith AJ, Duncan HF, Diogenes A, Simon S, Cooper PR. Exploiting the Bioactive Properties of the Dentin-Pulp Complex in Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics* 2016; 42, 47–56.

57. W.L.O da Rosa, E. Piva, A.F. Silva. Disclosing the physiology of pulp tissue for vital pulp therapy. *International endodontic journal* 2018; 51(8):829-846.
58. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E et al. Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries. *Mediators of Inflammation*, 2015;230251. <https://doi.org/10.1155/2015/230251>
59. Li D, Fu L, Zhang Y et al. The effects of LPS on adhesion and migration of human dental pulp stem cells in vitro. *Journal of Dentistry* 2014;42, 1327–34.
60. Renard E, Gaudin A, Bienvenu G et al. Immune cells and molecular networks in experimentally induced pulpitis. *Journal of Dental Research* 2016; 95, 196–205.
61. Duncan HF, Smith AJ, Fleming GJ, Cooper PR. Histone deacetylase inhibitors epigenetically promote reparative events in primary dental pulp cells. *Experimental Cell Research* 2013; 319, 1534–43.
62. Gervois P, Struys T, Hilkens P et al. Neurogenic maturation of human dental pulp stem cells following neurosphere generation induces morphological and electrophysiological characteristics of functional neurons. *Stem Cells and Development* 2015; 24, 296–311.
63. Simon S, Smith AJ, Lumley PJ et al. Molecular characterization of young and mature odontoblasts. *Bone* 2009; 45, 693–703.
64. Frozoni M, Zaia AA, Line SR, Mina M. Analysis of the contribution of nonresident progenitor cells and hematopoietic cells to reparative dentinogenesis using parabiosis model in mice. *Journal of Endodontics* 2012; 38, 1214–9.
65. Jeanneau C, Lundy FT, El Karim IA, About I. Potential therapeutic strategy of targeting pulp fibroblasts in dentin-pulp regeneration. *Journal of Endodontics* 2017;43, S17– 24.
66. Yoshida N, Edanami N, Tohma A et al. Detection of bone marrow-derived fibrocytes in human dental pulp repair. *International Endodontic Journal* 2018; 51, 1187–95.
67. Fitzgerald M, Chiego DJ Jr, Heys DR. Autoradiographic analysis of odontoblast replacement following pulp exposure in primate teeth. *Archives of Oral Biology* 1990; 35, 707–15.
68. Machado CV, Passos ST, Campos TM et al. The dental pulp stem cell niche based on aldehyde dehydrogenase 1 expression. *International Endodontic Journal*,2016; 49, 755–63.
69. Feng J, Mantesso A, De Bari C, Nishiyama A, Sharpe PT. Dual origin of mesenchymal stem cells contributing to organ growth and repair. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 2011; 108, 6503–8.
70. Simon S, Smith AJ. Regenerative endodontics. *British Dental Journal*,2014; 216, E13.
71. Liang Chen and Byoung In Suh. Cytotoxicity and biocompatibility of resin-free and resin-modified direct pulp capping materials: A state-of-the-art review. *Dental Materials Journal* 2017; 36(1): 1–7.
72. Mohammadi Z, Dummer PM. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J* 2011; 44: 697-730.
73. Chen L, Shen H, Suh BI. Bioactive dental restorative materials: a review. *Am J Dent* 2013; 26: 219-227.
74. Poggio C, Ceci M, Dagna A, Beltrami R, Colombo M, Chiesa M. In vitro cytotoxicity evaluation of different pulp capping materials: a comparative study. *Arh Hig Rada Toksikol* 2015; 66: 181-188.
75. Prosser HJ, Groffman DM, Wilson AD. The effect of composition on the erosion properties of calcium hydroxide cements. *J Dent Res* 1982; 61: 1431-1435.
76. Furey A, Hjelmlhaug BS, Lobner D. Flow Line, Durafill VS, and Dycal toxicity to dental pulp cells: effects of growth factors. *J Endod* 2010; 36: 1149-1153.
77. Cengiz E, Yilmaz HG. Efficacy of erbium, chromium-doped: yttrium, scandium, gallium, and garnet laser irradiation combined with resin-based tricalcium silicate and calcium hydroxide on direct pulp capping: a randomized clinical trial. *J Endod* 2016; 42: 351-355.
78. Al-Hiyasat AS1, 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.
79. Barthel CR, Rosenkranz B, Leuenberg A, Roulet JF. Pulp capping of carious exposures: treatment outcome after 5 and 10 years: a retrospective study. *J Endod* 2000; 26: 525-528.
80. Jontell M, Hanks C.T., Bratell J, Bergenholtz G. Effects of unpolymerized resin components on the function of accessory cells derived from the rat incisor pulp. *J Dent Res* 1995; 74: 1162-1167.
81. Aranha AM, Giro EM, Hebling J, Lessa FC, Costa CA. Effects of light-curing time on the cytotoxicity of a restorative composite resin on odontoblast-like cells. *J Appl Oral Sci* 2010; 18: 461-466.
82. Camilleri J, Montesin FE, Brady K, Sweeney R, Curtis RV, Ford TRP. The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater* 2005; 21:297–303.
83. Sarkar, N.; Caicedo, R.; Ritwik, P. Physicochemical Basis of the Biologic Properties of Mineral Trioxide Aggregate. *J. Endod.* 2005; 3, 97–100.
84. 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.
85. Antunes Bortoluzzi, E.; Sivieri Araújo, G.; Maria Guerreiro Tanomaru, J.; Tanomaru-Filho, M. Marginal Gingiva Discoloration by Gray MTA: A Case Report. *J. Endod.* 2007; 33: 325–327.

86. Felman, D.; Parashos, P. Coronal tooth discoloration and white mineral trioxide aggregate. *J. Endod.* 2013; 39: 484–487.
87. Ha, W.N.; Nicholson, T.; Kahler, B.; Walsh, L.J. Mineral trioxide aggregate-A review of properties and testing methodologies. *Materials* 2017; 10: 1261.
88. Salem-Milani, A.; Ghasemi, S.; Rahimi, S.; Ardalan-Abdollahi, A.; Asghari-Jafarabadi, M. The Discoloration effect of White Mineral Trioxide Aggregate (WMTA), Calcium Enriched Mixture (CEM), and Portland Cement (PC) on Human Teeth. *J. Clin. Exp. Dent.* 2017; 9: e1397–e1401.
89. Schembri, M.; Peplow, G.; Camilleri, J. Analyses of heavy metals in mineral trioxide aggregate and Portland cement. *J. Endod.* 2010; 36: 1210–1215.
90. Hilton, T.J.; Ferracane, J.L.; Mancl, L. Comparison of CaOH with MTA for Direct Pulp Capping: A PBRN Randomized Clinical Trial. *Ja. Dent. Res.*, 2013; 92: 16–22.
91. Daniele, L. Mineral Trioxide Aggregate (MTA) direct pulp capping: 10 years clinical results. *G. Ital. Endod.* 2017; 31: 48–57.
92. Yasuda Y, Ogawa M, Arakawa T, Kadowaki T, Saito T. The effect of mineral trioxide aggregate on the mineralization ability of rat dental pulp cells: an in vitro study. *J Endod* 2008; 34: 1057-1060.
93. Orhan EO, Maden M, Senguüven B. Odontoblast-like cell numbers and reparative dentine thickness after direct pulp capping with platelet-rich plasma and enamel matrix derivative, a histomorphometric evaluation. *International Endodontic Journal* 2012; 45, 317–25.
94. Obeid M, Saber Sel D, Ismael Ael D, Hassanien E. Mesenchymal stem cells promote hard-tissue repair after direct pulp capping. *Journal of Endodontics* 2013;39, 626–31.
95. Moazzami F, Ghahramani Y, Tamaddon AM, Dehghani Nazhavani A, Adl A. A histological comparison of a new pulp capping material and mineral trioxide aggregate in rat molars. *Iranian Endodontic Journal* 2014; 9, 50–5.
96. Parirokh M, Asgary S, Eghbal MJ, Kakoei S, Samiee M. A comparative study of using a combination of calcium chloride and mineral trioxide aggregate as the pulp-capping agent on dogs' teeth. *Journal of Endodontics* 2011;37, 786–8.
97. Manochehrifar H, Parirokh M, Kakoei S et al. The effect of mixed with chlorhexidine as the pulp capping agent in dogs teeth, a histologic study. *Iranian Endodontic Journal* 2016; 11, 316–20.
98. Ko H, Yang W, Park K, Kim M. Cytotoxicity of mineral trioxide aggregate (MTA) and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) and response of rat pulp to MTA and BMP-2. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontics* 2010;109, e103–8.
99. 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. *Journal of Endodontics* 2011; 37, 667–72.
100. Bollu IP, Velagula LD, Bolla N, Kumar KK, Hari A, Thumu J. Histological evaluation of mineral trioxide aggregate and enamel matrix derivative combination in direct pulp capping: an in vivo study. *Journal of Conservative Dentistry* 2016; 19, 536–40.
101. Moradi S, Saghravani N, Moushekhian S, Fatemi S, Forghani M. Immunohistochemical evaluation of fibronectin and tenascin following direct pulp capping with mineral trioxide aggregate, platelet-rich plasma and propolis in dogs' teeth. *Iranian Endodontic Journal* 2015;10, 188–92.
102. Shahravan A, Jalali SP, Torabi M, Haghdoost AA, Gorjestani H. A histological study of pulp reaction to various water/powder ratios of white mineral trioxide aggregate as pulp-capping material in human teeth, a double-blinded, randomized controlled trial. *International Endodontic Journal* 2011; 44, 1029–33.
103. Yelamali, S.; Patil, A.C. Evaluation of shear bond strength of a composite resin to white mineral trioxide aggregate with three different bonding systems-An in vitro analysis. *J Clin Exp Dent* 2016; 8: e273–e277.
104. Kaup, M.; Schäfer, E.; Dammaschke, T. An in vitro study of different material properties of Biodentine compared to ProRoot MTA. *Head Face Med.* 2015; 11, 16.
105. Choi, Y.; Park, S.J.; Lee, S.H.; Hwang, Y.C.; Yu, M.K.; Min, K.S. Biological effects and washout resistance of a newly developed fast-setting pozzolan cement. *J. Endod.* 2013; 39: 467–472.
106. Vivan, R.R.; Zapata, R.O.; Zeferino, M.A.; Bramante, C.M.; Bernardineli, N.; Garcia, R.B.; et al. Evaluation of the physical and chemical properties of two commercial and three experimental root-end filling materials. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010; 110: 250–256.
107. Pornamazeh, T.; Yadegari, Z.; Ghasemi, A.; Sheykh-al-Eslamian, S.M.; Shojaeian, S.H. In Vitro cytotoxicity and setting time assessment of calcium-enriched mixture cement, retro mineral trioxide aggregate and mineral trioxide aggregate. *Iran. Endod. J.* 2017; 12, 488–492.
108. 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: 580-593.

109. Dammaschke, T.; Nowicka, A.; Lipski, M.; Ricucci, D. Histological evaluation of hard tissue formation after direct pulp capping with a fast-setting mineral trioxide aggregate (RetroMTA) in humans. *Clin. Oral Investig.* 2019; 23: 4289–4299.
110. Guo, Y.J.; Du, T.F.; Li, H.B.; Shen, Y.; Mobuchon, C.; Hieawy, A.; Wang, Z.J.; Yang, Y.; Ma, J.; Haapasalo, M. Physical properties and hydration behavior of a fast-setting bioceramic endodontic material. *BMC Oral Health* 2016; 16, 1–6.
111. Nekoofar, M.H.; Aseeley, Z.; Dummer, P.M.H. The effect of various mixing techniques on the surface microhardness of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J* 2010; 43, 312–320.
112. Chedella, S.C.V.; Berzins, D.W. A differential scanning calorimetry study of the setting reaction of MTA. *Int Endod J* 2010; 43, 509–518.
113. Dawood AE, Parashos P, Wong RHK, Reynolds EC, Manton DJ. Calcium silicate-based cements: composition, properties, and clinical applications. *J Investig Clin Dent* 2017; 8: 12195.
114. Vallés M, Roig M, Duran-Sindreu F, Martínez S, Mercadé M. Color stability of teeth restored with biodentine: a 6-month in vitro study. *J Endod* 2015; 41: 1157–60.
115. Kum KY, Kim EC, Yoo YJ, Zhu Q, Safavi K, Bae KS, Chang SW. Trace metal contents of three tricalcium silicate materials: MTA Angelus, Micro Mega MTA and Bioaggregate. *Int Endod J* 2014; 47: 704–710.
116. Yalcin M, Arslan U, Dundar A. Evaluation of antibacterial effects of pulp capping agents with direct contact test method. *Eur J Dent* 2014; 8: 95-99.
117. Saeed A., Mohammad Jafar Eghbal, Masoud Parirokh, and Hassan Torabzadeh. Sealing Ability of Three Commercial Mineral Trioxide Aggregates and an Experimental Root-End Filling Material. *Iran Endod J.* 2006; 1(3): 101–105
118. Burcu Oğlakçı, Neslihan Arhun, Duygu Tuncer. Pulp capping treatments in restorative dentistry. *J Dent Fac Atatürk Uni.* 2016; 14:94-103.
119. Gudkina J, Mindere A, Locane G, Brinkmane A. Review of the success of pulp exposure treatment of cariously and traumatically exposed pulps in immature permanent incisors and molars. *Stomatologija* 2012; 14:71-80.
120. Mihriban Gökçek, Ebru Hazar Bodrumlu. New approaches in vital pulp therapy. *J Dent Fac Atatürk Uni* 2016; 14:118-129.
121. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M, Ghoddsi J, Kheirieh S, Brink F. Comparison of Mineral Trioxide Aggregate's Composition with Portland Cements and a New Endodontic Cement. *J Endod* 2009; 35:243–50.
122. Zarrabi MH, Javidi M, Jafarian AH, Joushan B. Histologic assessment of human pulp response to capping with mineral trioxide aggregate and a novel endodontic cement. *Journal of Endodontics* 2010; 36:1778–81
123. Siboni, F.; Taddei, P.; Prati, C.; Gandolfi, M.G. Properties of NeoMTA plus and MTA plus cements for endodontics. *Int. Endod. J.* 2017; 50: e83–e94.
124. Camilleri, J. Staining Potential of Neo MTA Plus, MTA Plus, and Biodentine Used for Pulpotomy Procedures. *J Endod* 2015; 41: 1139–1145.
125. Zeid, S.T.A.; Alamoudi, N.M.; Khafagi, M.G.; Abou Neel, E.A. Chemistry and Bioactivity of NeoMTA Plus versus MTA Angelus Root Repair Materials. *J Spectrosc* 2017; 2017, 8736428.
126. Mahgoub, N.; Alqadasi, B.; Aldhorae, K.; Assiry, A.; Altawili, Z.; Hong, T. Comparison between iRoot BP Plus (EndoSequence Root Repair Material) and Mineral Trioxide Aggregate as Pulp-capping Agents: A Systematic Review. *J Int Soc Prev Community Dent* 2019; 9: 542–552.
127. Rao, Q.; Kuang, J.; Mao, C.; Dai, J.; Hu, L.; Lei, Z.; Song, G.; Yuan, G. Comparison of iRoot BP Plus and Calcium Hydroxide as Pulpotomy Materials in Permanent Incisors with Complicated Crown Fractures: A Retrospective Study. *J Endod* 2020; 46(3):352-357.
128. Loushine BA, Bryan TE, Looney SW, Gillen BM, Loushine RJ, Weller RN, Pashley DH, Tay FR. Setting properties and cytotoxicity evaluation of a premixed bioceramic root canal sealer. *J Endod* 2011; 37: 673-677.
129. Damas BA, Wheeler MA, Bringas JS, Hoen MM. Cytotoxicity comparison of mineral trioxide aggregates and EndoSequence bioceramic root repair materials. *J Endod* 2011; 37: 372-375.
130. Ma J, Shen Y, Stojicic S, Haapasalo M. Biocompatibility of two novel root repair materials. *J Endod* 2011; 37: 793-798.
131. Shi S, Bao ZF, Liu Y, Zhang DD, Chen X, Jiang LM, Zhong M. Comparison of in vivo dental pulp responses to capping with iRoot BP Plus and mineral trioxide aggregate. *Int Endod J* 2016; 49: 154-160.
132. Liu S, Wang S, Dong Y. Evaluation of a bioceramic as a pulp capping agent in vitro and in vivo. *J Endod* 2015; 41: 652- 657.
133. Rajasekharan, S.; Martens, L.C.; Cauwels, R.G.E.C.; Verbeeck, R.M.H. Biodentine material characteristics and clinical applications: A review of the literature. *Eur Arch Paediatr Dent* 2014; 15: 147–158.
134. Grech, L.; Mallia, B.; Camilleri, J. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dent Mater*, 2013; 29: e20–e28
135. Fonseca, T.S.; Silva, G.F.; Jm, G.; In, C.P.S. In Vivo evaluation of the inflammatory response and IL-6 immunexpression promoted by Biodentine and MTA Angelus. *Int Endod J* 2015; 49: 1–9.

136. Aeinehchi M, Eslami B, Ghanbariha M, Saffar AS. Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium hydroxide as pulp-capping agents in human teeth: a preliminary report. *Int Endod J* 2003; 36: 225-231.
137. Okiji T, Yoshiba K. Reparative dentinogenesis induced by mineral trioxide aggregate: a review from the biological and physicochemical points of view. *Int J Dent* 2009; 464280.
138. About, I. Biodentine: From biochemical and bioactive properties to clinical applications. *G. Ital. Endod.* 2016; 30: 81–88.
139. Natale LC, Rodrigues MC, Xavier TA, Simões A, de Souza DN, Braga RR. Ion release and mechanical properties of calcium silicate and calcium hydroxide materials used for pulp capping. *Int Endod J* 2015; 48: 89-94.
140. Tanalp, J.; Karapınar-Kazandag, M.; Dolekoglu, S.; Kayahan, M.B. Comparison of the radiopacities of different root-end filling and repair materials. *Sci World J* 2013, 2013, 594950.
141. Aksoy, M.K.; Oz, F.T.; Orhan, K. Evaluation of calcium (Ca²⁺) and hydroxide (OH⁻) ion diffusion rates of indirect pulp capping materials. *Int J Artif. Organs* 2017; 40: 641–646.
142. Kaup, M.; Dammann, C.H.; Schäfer, E.; Dammaschke, T. Shear bond strength of Biodentine, ProRoot MTA, glass ionomer cement and composite resin on human dentine ex vivo. *Head Face Med.* 2015; 11: 14.
143. 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: 743-747.
144. Kaur, M.; Singh, H.; Dhillon, J.S.; Batra, M.; Saini, M. MTA versus Biodentine: Review of Literature with a Comparative Analysis. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: ZG01–ZG05.
145. Hegde, S.; Sowmya, B.; Mathew, S.; Bhandi, S.H.; Nagaraja, S.; Dinesh, K. Clinical evaluation of mineral trioxide aggregate and biodentine as direct pulp capping agents in carious teeth. *J Conserv Dent* 2017; 20: 91–95.
146. Awawdeh, L.; Al-Qudah, A.; Hamouri, H.; Chakra, R.J. Outcomes of Vital Pulp Therapy Using Mineral Trioxide Aggregate or Biodentine: A Prospective Randomized Clinical Trial. *J Endod* 2018; 44: 1603–1609.
147. Brizuela, C.; Ormeño, A.; Cabrera, C.; Cabezas, R.; Silva, C.I.; Ramírez, V.; Mercade, M. Direct Pulp Capping with Calcium Hydroxide, Mineral Trioxide Aggregate, and Biodentine in Permanent Young Teeth with Caries: A Randomized Clinical Trial. *J Endod* 2017; 43: 1776–1780.
148. Katge, F.A.; Patil, D.P. Comparative Analysis of 2 Calcium Silicate—Based Cements (Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate) as Direct Pulp-capping Agent in Young Permanent Molars: A Split Mouth Study. *J Endod* 2017; 43: 507–513.
149. Lipski, M.; Nowicka, A.; Kot, K.; Postek-Stefanowska, L.; Wysoczanowska-Jankowicz, I.; Borkowski, L.; et al. Factors affecting the outcomes of direct pulp capping using Biodentine. *Clin Oral Investig* 2018; 20: 2021–2029.
150. Mahmoud, S.; El-Negoly, S.; ZaenEl-Din, A.; El-Zekrid, M.; Grawish, L.; Grawish, H.; Grawish, M. Biodentine versus mineral trioxide aggregate as a direct pulp capping material for human mature permanent teeth—A systematic review. *J Conserv Dent* 2018; 21: 466.
151. Bakhtiar, H.; Nekoofar, M.H.; Aminishakib, P.; Abedi, F.; Naghi Moosavi, F.; Esnaashari, et al. Human Pulp Responses to Partial Pulpotomy Treatment with TheraCal as Compared with Biodentine and ProRoot MTA: A Clinical Trial. *J Endod* 2017; 43: 1786–1791.
152. Paula, A.; Laranjo, M.; Marto, C.M.; Abrantes, A.M.; Casalta-Lopes, J.; Gonçalves, A.C.; et al. Biodentine Boosts, WhiteProRoot MTA Increases and Life Suppresses Odontoblast Activity. *Materials* 2019; 12: 1184.
153. Kim, J.; Song, Y.-S.; Min, K.-S.; Kim, S.-H.; Koh, J.-T.; Lee, B.-N.; et al. Evaluation of reparative dentin formation of ProRoot MTA, Biodentine and BioAggregate using micro-CT and immunohistochemistry. *Restor Dent Endod* 2016; 41: 29.
154. Tulumbaci, F.; Almaz, M.E.; Arikan, V.; Mutluay, M.S. Shear bond strength of different restorative materials to mineral trioxide aggregate and Biodentine. *J Conserv Dent* 2017; 20: 292–296.
155. Ha, H.-T. The effect of the maturation time of calcium silicate-based cement (Biodentine) on resin bonding: An in vitro study. *Appl Adhes Sci* 2019 7, 1.
156. Cantekin, K.; Avci, S. Evaluation of shear bond strength of two resin-based composites and glass ionomer cement to pure tricalcium silicate-based cement (Biodentine). *J Appl Oral Sci* 2014; 22: 302–306.
157. Hashem, D.F.; Foxton, R.; Manoharan, A.; Watson, T.F.; Banerjee, A. The physical characteristics of resin composite–calcium silicate interface as part of a layered/laminate adhesive restoration. *Dent Mater* 2014; 30: 343–349.
158. Sultana, N.; Nawal, R.; Chaudhry, S.; Sivakumar, M.; Talwar, S. Effect of acid etching on the micro-shear bond strength of resin composite–calcium silicate interface evaluated over different time intervals of bond aging. *J Conserv Dent* 2018; 21: 194–197.
159. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M, Ghanavati F, Rahimi H. A comparative study of histologic response to different pulp capping materials and a novel endodontic cement. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontics* 2008; 106: 609–14.

160. Tziafa C, Koliniotou-Koumpia E, Papadimitriou S, Tzifas D. Dentinogenic responses after direct pulp capping of miniature swine teeth with Biodentine. *Journal of Endodontics*; 2014; 40: 1967–71.
161. Gandolfi MG, Siboni F, Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *Int Endod J* 2012; 45: 571–579.
162. Camilleri, J.; Laurent, P.; About, I. Hydration of Biodentine, Theracal LC, and a Prototype Tricalcium Silicate-based Dentin Replacement Material after Pulp Capping in Entire Tooth Cultures. *J Endod*, 2014; 40: 1846–1854.
163. Fathy, S. Remineralization ability of two hydraulic calcium-silicate based dental pulp capping materials: Cell-independent model. *J Clin Exp Dent* 2019; 11: e360–e366.
164. Camilleri, J. Hydration characteristics of Biodentine and Theracal used as pulp capping materials. *Dent Mater* 2014; 30: 709–715.
165. Diamanti E, Mathieu S, Jeanneau C, Kitraki E, Panopoulos P, Spyrou G, et al. Endoplasmic reticulum stress and mineralization inhibition mechanism by the resinous monomer HEMA. *Int Endod J* 2013; 46: 160–8.
166. Kamal, E.; Nabih, S.; Obeid, R.; Abdelhameed, M. The reparative capacity of different bioactive dental materials for direct pulp capping. *Dent Med Probl* 2018; 55: 147–152.
167. Savas, S.; Botsali, M.S.; Kucukyilmaz, E.; Sari, T. Evaluation of temperature changes in the pulp chamber during polymerization of light-cured pulp-capping materials by using a VALO LED light curing unit at different curing distances. *Dent Mater J* 2014; 33: 764–769.
168. Gomes-Filho JE, de Faria MD, Bernabé PF, Nery MJ, Otoboni-Filho JA, Dezan-Júnior E, et al. Mineral trioxide aggregate but not light-cure mineral trioxide aggregate stimulated mineralization. *J Endod* 2008; 34: 62–65
169. Jeanneau, C.; Laurent, P.; Rombouts, C.; Giraud, T.; About, I. Light-cured Tricalcium Silicate Toxicity to the Dental Pulp. *J Endod* 2017; 43: 2074–2080.
170. Li, X.; DeMunck, J.; VanLanduyt, K.; Pedano, M.; Chen, Z.; VanMeerbeek, B. How effectively do hydraulic calcium-silicate cements remineralize demineralized dentin. *Dent Mater* 2017, 33, 434–445.
171. Nielsen MJ, Casey JA, VanderWeele RA, Vandewalle KS. Mechanical properties of new dental pulp-capping materials. *Gen Dent* 2016; 64: 44–48.
172. Poggio C, Arciola CR, Beltrami R, Monaco A, Dagna A, Lombardini M, Visai L. Cytocompatibility and antibacterial properties of capping materials. *Sci World J* 2014; 181945: 1–10.
173. Bortoluzzi EA, Niu LN, Palani CD, El-Awady AR, Hammond BD, Pei DD, et al. Cytotoxicity and osteogenic potential of silicate calcium cements as potential protective materials for pulpal revascularization. *Dent Mater* 2015; 31: 1510–1522.
174. Lee, H.; Shin, Y.; Kim, S.-O.; Lee, H.-S.; Choi, H.-J.; Song, J.S. Comparative Study of Pulpal Responses to Pulpotomy with ProRoot MTA, RetroMTA, and TheraCal in Dogs' Teeth. *J Endod* 2015; 41: 1317–1324.
175. Duarte MA, De Oliveira Demarchi AC, Yamashita JC, Kuga MC, De Campos Fraga S. Arsenic release provided by MTA and Portland cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 648–650.
176. Chang SW, Baek SH, Yang HC, Seo DG, Hong ST, Han SH, et al. Heavy metal analysis of ortho MTA and ProRoot MTA. *J Endod* 2011; 37: 1673–1676.
177. Demirkaya K, Can Demirdöğen B, Öncel Torun Z, Erdem O, Çetinkaya S, Akay C. In vivo evaluation of the effects of hydraulic calcium silicate dental cements on plasma and liver aluminium levels in rats. *Eur J Oral Sci* 2016; 124: 75–81.
178. Makkar, S.; Kaur, H.; Aggarwal, A.; Vashish, R. A confocal laser scanning microscopic study evaluating the sealing ability of mineral trioxide aggregate, Biodentine and new pulp capping agent—TheraCal. *Dent J Adv Stud* 2015; 3: 20–25.
179. Meraji, N.; Camilleri, J. Bonding over Dentin Replacement Materials. *J Endod* 2017; 43: 1343–1349.
180. Karadas, M.; Cantekin, K.; Gumus, H.; Ates, S.M.; Duymus, Z.Y. Evaluation of the bond strength of different adhesive agents to a resin-modified calcium silicate material (TheraCal LC). *Scanning* 2016; 38: 403–411.
181. Jun, S.-K.; Lee, J.-H.; Lee, H.-H. The Biomineralization of a Bioactive Glass-Incorporated Light-Curable Pulp Capping Material Using Human Dental Pulp Stem Cells. *Biomed Res Int* 2017, 2017, 2495282.
182. Abou ElReash, A.; Hamama, H.; Abdo, W.; Wu, Q.; Zaen El-Din, A.; Xiaoli, X. Biocompatibility of new bioactive resin composite versus calcium silicate cements: An animal study. *BMC Oral Health* 2019, 19(1): 194.
183. Faraco Junior IM, Holland R. Histomorphological response of dogs' dental pulp capped with white mineral trioxide aggregate. *Braz Dent J* 2004; 15: 104–108.
184. Inoue T, Miyakoshi S, Shimono M. The in vitro and in vivo influence of 4-META/MMA-TBB resin components on dental pulp tissues. *Adv Dent Res* 2001; 15: 101–104.
185. Imaizumi N, Kondo H, Ohya K, Kasugai S, Araki K, Kurosaki N. Effects of exposure to 4-META/MMA-TBB resin on pulp cell viability. *J Med Dent Sci* 2006; 53: 127–133.

186. Garza EG, Wadajkar A, Ahn C, Zhu Q, Opperman LA, Bellinger LL, Nguyen KT, Komabayashi T. Cytotoxicity evaluation of methacrylate-based resins for clinical endodontics in vitro. *J Oral Sci* 2012; 54: 213-217.
187. Taira Y, Imai Y. Review of methyl methacrylate (MMA)/ tributylborane (TBB)-initiated resin adhesive to dentin. *Dent Mater J* 2014; 33: 291-304.
188. 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; 13:223-8.
189. Iraj Yazdanfar, Mehrdad Barekatin, Maryam Zare Jahromi. Combination effects of diode laser and resin-modified tricalcium silicate on direct pulp capping treatment of caries exposures in permanent teeth: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2020; 35(8):1849-1855.
190. Karaaslan Eş, Yıldırım C, Uşuimez A. Restoratif tedavide lazer uygulamaları. *Atatürk Univ Diş Hek Fak Derg* 2012; 22:340-9.
191. Mengchen W, Lin M, Qian L, Wendong Y. Efficacy of Er:YAG laser-assisted direct pulp capping in permanent teeth with cariously exposed pulp: A pilot study. *Aust Endod J* 2020; 46(3):351-357.
192. 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; 37:667-72.
193. Min KS, Yang SH, Kim EC. The combined effect of mineral trioxide aggregate and enamel matrix derivative on odontoblastic differentiation in human dental pulp cells. *J Endod* 2009; 35:847-51.
194. Al-Sanabani JS, Madfa AA, Al-Sanabani FA. Application of calcium phosphate materials in dentistry. *Int J Biomater* 2013; doi: 10.1155/2013/876132
195. Qureshi A, Soujanya E, Nandakumar, Pratapkumar, Sambashivarao. Recent advances in pulp capping materials: an overview. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 316-21.
196. Limjeerajarus CN, Osathanon T, Manokawinchoke J, Pavasant P. Iloprost Up-regulates Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Human Dental Pulp Cells In Vitro and Enhances Pulpal Blood Flow In Vivo. *J Endod* 2014; 40:925-30.
197. Nakashima M, Iohara K. Regeneration of dental pulp by stem cells. *Adv Dent Res* 2011; 23:313-9.
198. About I. Recent Trends in Tricalcium Silicates for Vital Pulp Therapy. *Curr Oral Health Rep* 2018; 5:178-85.
199. Rodrigues EM, Cornélio AL, Mestieri LB, Fuentes AS, Salles LP, Rossa-Junior C et al. Human dental pulp cells response to mineral trioxide aggregate (MTA) and MTA Plus: cytotoxicity and gene expression analysis. *Int Endod J*. 2017 Aug;50(8):780-9.

Yazışma Adresi:

Dilek AKIN

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,

E-mail : dilekakinn@gmail.com