

## Bezpośrednie pokrycie miazgi w zębach stałych u dzieci – tworzenie zębiny trzeciorzędowej, stosowane materiały. Część II

<sup>1</sup>Studia doktoranckie, Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Joanna Szczepańska

<sup>2</sup>Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Joanna Szczepańska

### SŁOWA KLUCZOWE

pokrycie bezpośrednie, wodorotlenek wapnia, MTA, Emdogain, Biodentine, BioAggregate, witamina D

### STRESZCZENIE

Pokrycie bezpośrednie polega na aplikacji środka leczniczego na miazgę obnażoną mechanicznie lub urazowo. Nadrzędnym warunkiem powodzenia terapii jest odpowiedni stan kliniczny miazgi, która powinna być zdrowa lub objęta odwracalnym procesem zapalnym. Metoda jest szczególnie polecana w leczeniu młodych zębów stałych ze względu na wysoki potencjał regeneracyjny miazgi. U jej podstaw leży zdolność odontoblastów do tworzenia mostu zębinowego poprzez odkładanie zębiny trzeciorzędowej. W przypadku obnażenia miazgi warstwa odontoblastów obumiera i musi być zastąpiona przez nową populację odontoblastów wyróżnicowaną z komórek macierzystych miazgi pod wpływem działania leku aplikowanego na miazgę. Stosowana do pokrycia miazgi substancja, poza właściwościami odontotropowymi oraz zdolnością stymulacji do wytwarzania zadowalającego jakościowo mostu zębinowego, powinna być biozgodna, przylegać do tkanek zęba oraz ich nie przebarwiać, a także nie rozpuszczać się w płynie z kanałków zębinowych ani w wodzie. Dotychczas nie odkryto środka, który spełniałby wszystkie wyżej wymienione warunki, dlatego niezwykle istotne jest ciągle prowadzenie badań mających na celu wyneleżenie substancji dającej najlepsze rezultaty w pokryciu bezpośrednim miazgi.

### WSTĘP

Leczenie biologiczne miazgi jest postępowaniem szczególnie istotnym w sytuacji obnażeń miazgi młodych zębów stałych. Zastosowanie metody pokrycia bezpośredniego w zębach z nieukończonym rozwojem korzenia cechuje się wysokim odsetkiem powodzeń i umożliwia kontynuację procesu apektogenezy. Pokrycie bezpośrednie miazgi stosuje się wyłącznie w określonych sytuacjach klinicznych, stanowiących wskazania do tego zabiegu. Obnażenie powinno mieć etiologię urazową lub mechaniczną, a miazga zęba musi być zdrowa albo w stanie zapalenia odwracalnego. Przy spełnieniu powyższych kryteriów, a także braku patologicznych objawów klinicznych i zmian na zdjęciu

RTG oraz możliwości izolacji zęba od środowiska jamy ustnej, istnieje duża szansa powodzenia leczenia metodą pokrycia bezpośredniego.

### Tworzenie zębiny trzeciorzędowej

W celu pełnego zrozumienia mechanizmu leczenia miazgi metodami biologicznymi należy przeanalizować procesy prowadzące do wytworzenia zębiny trzeciorzędowej, czyli tkanki stojącej u podstaw powodzenia wyżej wymienionej terapii.

Zębina trzeciorzędowa jest rodzajem zębiny powstającym w odpowiedzi na patologiczne bodźce zewnętrzne. Jej rolą jest ochrona miazgi. Lesot i wsp. (1) jako pierwsi stwierdzili,

że należałoby wyodrębnić dwa rodzaje zębiny trzeciorzędowej. Według autorów zębina trzeciorzędowa tworzona przez pierwotne odontoblasty powinna być nazywana zębiną reakcyjną, zaś produkowana przez nowo wyróżniane odontoblasty lub komórki odontoblastopodobne – zębiną reparacyjną, czyli inaczej naprawczą. Klasyfikacja została powszechnie zaakceptowana ze względu na możliwość jej stosowania również w kontekście histologicznym (2). Ponieważ mechanizmy powstawania tych dwóch rodzajów zębiny trzeciorzędowej są różne, konieczne jest stosowanie różnych strategii leczenia. Zależą one od stopnia destrukcji miazgi i od tego, czy warstwa pierwotnych odontoblastów została zniszczona.

Zębina reakcyjna jest odpowiedzią miazgi na wczesny lub wolno postępujący bodziec, taki jak: próchnica, ubytki pochodzenia niepróchnicowego czy materiały i leki stomatologiczne. Ten rodzaj zębiny wytwarzany jest przez zdrowe odontoblasty w miejscu działania bodźca pomiędzy miazgą a zębiną fizjologiczną. Jeśli drażnienie miazgi przez bodziec jest niewielkie, tak jak w przypadku fizjologicznego ścierania się zębów, zębina reakcyjna jest produkowana powoli i jej struktura może nie różnić się znacząco od zębiny wtórnej. W przypadku bodźca o większej sile powstała zębina przybiera bardziej nieregularną strukturę, jednak jej budowa zawsze w mniejszym lub większym stopniu pozostaje kanalikowa (2). Metodą leczenia wpływającą na tworzenie zębiny reakcyjnej jest pokrycie pośrednie.

W przypadku poważniejszych uszkodzeń lub intensywnego drażnienia miazgi powierzchnia warstwa pierwotnych odontoblastów obumiera. Niezróżnicowane komórki mezenchymalne lub komórki macierzyste miazgi przekształcają się w nowo wyróżnioną generację odontoblastów, które wraz z komórkami odontoblastopodobnymi wytwarzają bezkanalikową strukturę – zębinę naprawczą (2, 3). Ten mechanizm stoi u podstaw leczenia miazgi metodą pokrycia bezpośredniego. Dlatego też stosowany do tego celu materiał stomatologiczny powinien posiadać zdolność stymulacji komórek macierzystych miazgi do różnicowania w nową populację odontoblastów.

## MATERIAŁY STOSOWANE OBECNIE W POKRYCIU BEZPOŚREDNIM MIAZGI

Idealny materiał służący do pokrycia bezpośredniego miazgi powinien stymulować procesy reparacyjne zachodzące w miazdze, przylegać ściśle do tkanek zęba, być biokompatybilny, nie przebarwiać tkanek zęba i nie rozpuszczać się w wodzie ani w płynie z kanalików zębinowych. Jak dotąd nie opracowano materiału, który spełniałby wszystkie te wymagania.

### Wodorotlenek wapnia

Historia wprowadzenia wodorotlenku wapnia jako środka wykorzystywanego w metodzie pokrycia bezpośredniego sięga początku lat 30. XX wieku. Materiał został

wprowadzony do praktyki leczniczej przez Herrmanna i przez wiele dekad był uznawany za „złoty standard” w pokryciu bezpośrednim miazgi (4). Wodorotlenek wapnia jest stosowany w stomatologii w postaci twardniejącej oraz nie twardniejącej, przy czym w bezpośrednim pokryciu miazgi używana jest druga z form.

Działanie wodorotlenku wapnia opiera się na uwalnianiu jonów hydroksylowych, które alkalizują środowisko i działają bakteriobójczo. Początkowym skutkiem jego bezpośredniego kontaktu z miazgą jest rozwój strefy martwicy powierzchniowej. Pod warstwą martwicy dochodzi do nieznacznego stanu zapalnego, co stymuluje miazgę do obrony – różnicowania odontoblastów i tworzenia mostu zębinowego (5-7).

Wśród wad wodorotlenku wapnia znajdują się: słabe właściwości mechaniczno-fizyczne, tworzenie nieregularnego, porowatego mostu zębinowego z wyraźnymi defektami oraz jego rozpuszczanie w płynie z kanalików zębinowych oraz w kwasach. Wodorotlenek wapnia nie wykazuje również adhezji do tkanek twardych. Wymienione czynniki są wynikiem mikroprecieku bakteryjnego, będącego jednym z głównych przyczyn niepowodzeń pokrycia bezpośredniego miazgi. Wodorotlenek wapnia inicjuje procesy kalcyfikacji w miazdze, prowadząc do mineralizacji światła komory, co może utrudniać ewentualne leczenie endodontyczne w przyszłości. Długoterminowe powodzenie procedury pokrycia bezpośredniego z zastosowaniem  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  waha się od 13 do 96% według różnych autorów (8). Stosowanie przez tyle lat wodorotlenku wapnia, jako jedynego preparatu w biologicznych procedurach stomatologicznych, ujawniło wiele jego zalet, ale też wady, które stały się powodem poszukiwania alternatywnych produktów opisanych poniżej.

### MTA

Popularnym w ostatnim czasie materiałem o zdecydowanie lepszych niż wodorotlenek wapnia właściwościach fizycznych, a także w mniejszym odsetku powodującym powikłania jest MTA (ang. *mineral trioxide aggregate*), czyli mineralny agregat trójtlenków metali. Wskutek reakcji MTA z wodą jako główny produkt powstaje wodorotlenek wapnia.

MTA cechuje się dobrą wytrzymałością mechaniczną, a także działaniem odontotropowym, przeciwbakteryjnym oraz przeciwgrzybiczym. Z uwagi na niewielką rozpuszczalność w płynach tkankowych, w przeciwieństwie do  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  nie ulega resorpcji, co poprawia jego szczelność i zmniejsza ryzyko mikroprecieku. Ponadto nie jest toksyczny względem komórek miazgi oraz daje kontrast na zdjęciu RTG dzięki dodatkowi tlenku bizmutu. Wyróżnia się dwa rodzaje MTA: szary (ang. *grey mineral trioxide aggregate* – GMTA) oraz biały (ang. *white mineral trioxide aggregate* – WMTA), który został opracowany w celu eliminacji przebarwień tkanek zęba, powstających po użyciu GMTA. Wadą WMTA w porównaniu do GMTA jest dłuższy czas wiązania oraz według niektórych autorów gorsze właściwości fizyczne

powstającego mostu. Inni badacze natomiast nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w grubości mostu zębinowego stymulowanego działaniem GMTA oraz WMTA (9).

Zaletą MTA w porównaniu do  $\text{Ca(OH)}_2$  jest szybsze tworzenie mostu zębinowego, który równocześnie jest grubszy i bardziej jednorodny (9, 10). Ponadto stan zapalny wywołany przez MTA jest łagodniejszy i bardziej krótkotrwały niż powodowany przez  $\text{Ca(OH)}_2$  (9-11). W większości badań odsetek długotrwałych powodzeń leczenia przy użyciu MTA jest wyższy niż przy pomocy  $\text{Ca(OH)}_2$  (10, 12).

### Biodentine

Preparat Biodentine to jedna z obiecujących alternatyw dla powszechnie stosowanych środków do pokrycia bezpośredniego miazgi. Preparat sprzedawany jest w formie gotowych kapsułek z proszkiem oraz ampułek z płynem – roztworem chlorku wapnia, które należy wymieszać we wstrząsarce. W wyniku reakcji powstają uwodniony krzemian wapnia oraz wodorotlenek wapnia. Dodatek chlorku wapnia w preparacie Biodentine skraca czas wiązania materiału. Podobnie jak  $\text{Ca(OH)}_2$  oraz MTA, Biodentine wykazuje działanie odontotropowe, stymulując tworzenie zębiny reakcyjnej oraz reparacyjnej. Ta zdolność została potwierdzona w badaniach *in vitro*, które ujawniły, że Biodentine stymuluje wydzielanie z komórek miazgi czynnika wzrostu TGF- $\beta$ 1, wpływającego na różnicowanie komórek macierzystych miazgi w odontoblasty (13). W badaniach *in vivo* wykazano zdolność Biodentine do wytwarzania mostu zębinowego o zadowalającej jakości oraz grubości (14). Istotną zaletą preparatu jest długotrwała szczelność brzeżna, zapobiegająca powstaniu mikroprzecieku bakteryjnego. Ponadto Biodentine może być stosowany nie tylko jako środek odontotropowy, ale również jako substytut zębiny, odbudowujący brakujący fragment korony zęba bez konieczności kondycjonowania (13).

## PRÓBY WYKORZYSTANIA INNYCH PREPARATÓW W POKRYCIU BEZPOŚREDNIM MIAZGI

### BioAggregate

BioAggregate (podobnie jak MTA i Biodentine) należy do grupy bioceramicznych cementów krzemowo-wapniowych. Materiał jest dostępny w formie białego proszku składającego się głównie z krzemianu wapnia, fosforanu wapnia i hydroksyapatytu. W przeciwieństwie do MTA BioAggregate nie uwalnia szkodliwych substancji, takich jak glin. Jako związek dający kontrast w materiale wykorzystano tlenek tantalu (V) zamiast tlenku bizmutu (15).

Biokompatybilność BioAggregate w stosunku do komórek macierzystych z miazgi zęba ludzkiego (15, 16) oraz jego potencjał mineralizacyjny (17) są porównywalne do wykazywanych przez MTA. Ponadto BioAggregate w zbliżonym stopniu do MTA stymuluje różnicowanie komórek macierzystych miazgi w odontoblasty, co wykazano poprzez monitorowanie aktywności alkalicznej fosfatazy w badaniach

*in vitro* prowadzonych przez Chang i wsp. (15). W kolejnych badaniach *in vitro* (18) wykazano dodatni wpływ MTA, Biodentine oraz BioAggregate na różnicowanie odontoblastów oraz tworzenie ognisk mineralizacji. Biokompatybilność Biodentine oraz BioAggregate była zbliżona do MTA. Wyniki badania dowodzą, że materiał ten może znaleźć zastosowanie w pokryciu bezpośrednim miazgi.

### Mieszanka wzbogacona wapniem

Mieszanka wzbogacona wapniem – CEM (ang. *calcium-enriched mixture*) – to bioaktywny materiał stymulujący regenerację tkanek, wynaleziony i opatentowany przez Asgary'ego (19). Preparat znany jest również pod nazwą NEC (ang. *new endodontic cement*). Materiał złożony jest przede wszystkim z soli wapnia, tlenku wapnia, krzemianu wapnia i fosforanu wapnia, które miesza się z roztworem na bazie wody. CEM wykazuje szereg korzystnych cech, takich jak: właściwości antybakteryjne, aktywność biologiczna, zdolność do formowania mostu zębinowego oraz biokompatybilność zbliżoną do MTA (20, 21). W pewnych aspektach CEM wykazuje korzystniejsze właściwości niż MTA. Te właściwości to łatwiejsza aplikacja, krótszy czas wiązania, większa grubość mostu zębinowego obserwowana w próbkach z wykorzystaniem CEM w porównaniu z MTA (22). Ponadto skład CEM jest zbliżony do hydroksyapatytu zębiny, co może być czynnikiem ułatwiającym produkcję nowej tkanki w pobliżu materiału (23).

### Witamina D<sub>3</sub>

1 $\alpha$ ,25-dihydroksywitamina D<sub>3</sub> (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) jest uważana za najbardziej aktywny metabolit witaminy D<sub>3</sub>. Jak powszechnie wiadomo, odgrywa ona znaczącą rolę w mineralizacji oraz homeostazie kości. Znany jest również wpływ witaminy D<sub>3</sub> na mineralizację zębów. Niedobór witaminy D powoduje zaburzenia mineralizacji zębiny oraz opóźnione wyrzynanie zębów (24).

Badania *in vitro* przeprowadzone przez Woo i wsp. (24) wykazały, że 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stymuluje ekspresję markerów zębiny – sialofosfoproteiny (ang. *dentin sialophosphoprotein* – DSPP) oraz białka macierzy zębinowej (ang. *dentin matrix acidic phosphoprotein 1* – DMP-1). Oznacza to, że 1 $\alpha$ ,25-dihydroksywitamina D<sub>3</sub> może być przydatna w stymulowaniu powstawania zębiny reparacyjnej.

W kolejnych badaniach sprawdzano ekspresję sialofosfoproteiny zębinowej (DSPP) oraz fosfoglikoproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *matrix extracellular phosphoglycoprotein* – MEPE) po pokryciu miazgi zębów psów różnymi kombinacjami deksametazonu, witaminy D oraz chitosanu wraz z MTA. Doświadczenie wykazało, że wszystkie środki stymulują zębinotwórczy potencjał komórek macierzystych miazgi (25). 1 $\alpha$ ,25-dihydroksywitamina D<sub>3</sub> w kombinacji z deksametazonem oraz  $\beta$ -glicerofosforanem (nazwana przez autorów ODM – odontoblastyczny materiał różnicujący) została wykorzystana w badaniach *in vitro* na szczurach, a jej

działanie porównano z MTA (26). Próbkki były oceniane pod kątem rozwoju stanu zapalnego, różnicowania komórek macierzystych w odontoblasty oraz formowania zębiny reparacyjnej. Stan zapalny w zębach, w których wykonano pokrycie bezpośrednie przy użyciu ODM, był bardziej nasilony niż przy użyciu MTA. W obu grupach zaobserwowano tworzenie odontoblastów oraz mostu zębinowego, którego grubość nie różniła się statystycznie pomiędzy próbkami.

### Hydrogel

Hydrogel jest związkiem składającym się z surowiczej albuminy bydlęcej oraz aldehydu glutarowego pełniącego rolę substancji sieciującej. Związek został opatentowany w 2014 roku (27).

W badaniach porównano homogenność mostu zębinowego tworzonego przez  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  oraz Hydrogel po pokryciu odsłoniętej miazgi zębów szczurów i oceniono towarzyszący stan zapalny (28). Wykazano, że oba preparaty indukują tworzenie mostu zębinowego, jednak w przypadku Hydrogelu jest on bardziej homogeny. Ponadto po pokryciu miazgi  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  zaobserwowano bardziej nasilony stan zapalny. Są to jak dotąd jedyne badania wykorzystujące Hydrogel w metodzie pokrycia bezpośredniego, ale obiecujące wyniki wskazują, że może być on rozważany jako materiał do dalszych badań.

### Czynniki wzrostu

Czynniki wzrostu odpowiadają za regulację rozwoju i wzrostu tkanek oraz stymulują regenerację tkanek i gojenie ran. Dlatego idea wykorzystania ich do pokrycia bezpośredniego miazgi wydaje się być trafna. Przeprowadzane do tej pory badania *in vitro* badające wpływ m.in. podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor* – bFGF) (29), białka morfogenetycznego kości (ang. *bone morphogenetic protein* – BMP) (30), rekombinowanego ludzkiego insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *recombinant human insulin-like growth factor-1* – rhIGF-1) (31) wykazały, że czynniki te stymulują tworzenie odontoblastów.

### Systemy łączące

Jedną z głównych przyczyn niepowodzeń leczenia obnażeń miazgi metodą pokrycia bezpośredniego jest brak przylegania materiału do tkanek zęba, a co za tym idzie powstawanie mikroprzecieku. Dlatego poszukiwana jest substancja zapewniająca adhezję do zębiny, a zarazem spełniająca wymagania stawiane materiałowi stosowanemu do pokrycia bezpośredniego. Z tego powodu zainteresowanie wśród badaczy wzbudzają systemy adhezyjne.

W badaniach przeprowadzonych przez Nowicką i wsp. (32) porównywano takie parametry, jak: jakość mostu zębinowego, naciek zapalny oraz subiektywne dolegliwości zgłaszane przez pacjentów leczonych metodą pokrycia bezpośredniego przy użyciu wodorotlenku wapnia oraz samotrawiącego systemu łączącego. Pacjenci, u których

zastosowano samotrawiący system łączący, nie zgłaszali dolegliwości bólowych w przeciwieństwie do grupy, w której stosowano wodorotlenek wapnia, gdzie część pacjentów opisywała niewielkie dolegliwości. Jednakże w porównaniu do wodorotlenku wapnia, w zębach leczonych systemem łączącym most zębinowy był znacząco cieńszy oraz wykazano obiektywnie nieznacznie silniejszą reakcję zapalną miazgi. Zbliżone rezultaty uzyskali ci sami autorzy w swoich wcześniejszych badaniach *in vitro* (33). W wielu innych badaniach rezultaty przedstawiały się podobnie – obserwowano większy stan zapalny i brak formowania lub formowanie gorszego jakościowo mostu zębinowego w przypadku systemów adhezyjnych lub wręcz całkowite niepowodzenie leczenia (14, 34, 35). W kolejnych badaniach natomiast stan zapalny miazgi przy zastosowaniu systemów adhezyjnych był mniejszy niż przy  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , lecz most zębinowy pozostawał cieńszy w porównaniu z  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (36, 37). Ponadto w badaniach immunohistochemicznych nie wykazano ekspresji białek (fibronektyny oraz kolagenu typu III) istotnych dla tworzenia zębiny naprawczej przez miazgę zębów pokrytych systemem łączącym (38).

### Białka matrycy szklawej

Białka matrycy szklawej (ang. *enamel matrix derivative* – EMD) w formie preparatu Emdogain są powszechnie stosowane w zabiegach regeneracji tkanek przyzębia. Emdogain składa się z amelogenin i innych białek macierzy szklawej oraz nośnika – glikolu propylenowego. Amelogenina uczestniczy w procesie różnicowania odontoblastów oraz formowania zębiny w wyniku dentinogenezy (39).

W badaniach *in vivo* porównujących efekty leczenia metodą pokrycia bezpośredniego przy użyciu EMD oraz  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  autorzy osiągnęli podobne wyniki. W badaniu przeprowadzonym przez Olssona i wsp. (39) dolegliwości bólowe u pacjentów leczonych preparatem Emdogain były mniejsze, zaś stan zapalny miazgi bardziej nasilony niż w grupie, w której zastosowano  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . W grupie EMD ilość wytworzonej tkanki twardej była większa niż w  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , jednak budową nie przypominała mostu zębinowego. Autorzy sugerują, że potrzebne są podobne badania wykorzystujące sam nośnik, czyli glikol propylenowy, jako kontrolę negatywną w celu udowodnienia, że to białka macierzy szklawej stymulują tworzenie twardej tkanki. Twierdzą również, że jako nośnik powinien być wykorzystany materiał o konsystencji stałej, oceniając taką konsystencję jako bardziej odpowiednią do formowania tkanki twardej.

Podobne badania wykonali parę lat później Kiatwateerata i wsp. (40), uzyskując odmienne wyniki. Ilość twardej tkanki uzyskana w grupie z EMD była mniejsza niż w grupie z  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , zaś stan zapalny w grupie EMD okazał się bardziej nasilony niż w grupie  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ .

Celem kolejnych badań było scharakteryzowanie nowo powstałej przy pomocy EMD tkanki, oznaczając markery charakterystyczne dla zębiny – sialoproteinę zębinową (ang. *dentin sialoprotein* – DSP) oraz kolagen typu I.

Nowo powstała tkanka w wyniku pokrycia bezpośredniego zarówno EMD, jak i  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  zawierała oba markery, co pozwala scharakteryzować ją jako zębinę. Jednak powstała tkanka nie przykrywała całkowicie miejsca obnażenia, co nasuwa wątpliwości co do jej potencjału ochronnego (41).

Ekspresję markerów charakterystycznych dla dentinogenezy (amelogeninę, DSPP, DMP-1, OC, kolagen typu I) zbadano również *in vitro*, inkubując komórki macierzyste pochodzące z miazgi zęba ludzkiego w obecności Emdogainu (42). Wyniki potwierdziły hipotezę, że EMD stymuluje różnicowanie komórek macierzystych w komórki odontoblastopodobne. Mimo obiecujących wyników badań *in vitro* jakość tworzonej przez EDM tkanki twardej wydaje się

być niewystarczająca, aby środek ten mógł być stosowany w metodzie pokrycia bezpośredniego (43).

## PODSUMOWANIE

Pokrycie bezpośrednie jest metodą, która stwarza możliwość zachowania tak ważnego dla długoczasowego utrzymania zęba w jamie ustnej parametru, jakim jest jego żywotność. Istotna jest znajomość wskazań do przeprowadzenia leczenia tym sposobem, jak również środków, które zapewnią największe prawdopodobieństwo pozytywnych rezultatów. Dlatego też konieczne są badania mające na celu stworzenie materiału stomatologicznego dającego jak najlepsze długoczasowe wyniki leczenia.

## KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

## ADRES DO KORESPONDENCJI

\*Joanna Szczepańska  
Zakład Stomatologii Wieków Rozwojowego  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź  
tel.: +48 (42) 675-75-16  
joanna.szczepanska@umed.lodz.pl

## PIŚMIENNICTWO

1. Lesot H, Bégue-Kirn C, Kubler MD et al.: Experimental induction of odontoblast differentiation and stimulation during reparative process. *Cells Materials* 1993; 3: 201-207.
2. Tjäderhane L, Haapasalo M: The dentin-pulp border: a dynamic interface between hard and soft tissues. *Endod Topics* 2009; 20: 52-84.
3. Holland GR, Botero TM: Pulp biology: 30 years of progress. *Endod Topics* 2014; 31: 19-35.
4. Qureshi A, Soujanya E, Nandakumar et al.: Recent advances in pulp capping materials: An overview. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 316-321.
5. 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.
6. Dahl JE, Ørstavik D: Responses of the pulp-dentin organ to dental restorative biomaterials. *Endod Topics* 2007; 17: 65-73.
7. Ricucci D, Loghin S, Lin LM et al.: Is hard tissue formation in the dental pulp after the death of the primary odontoblasts a regenerative or a reparative process? *J Dent* 2014; 42: 1156-1170.
8. Torabinejad M, Abu-Tahun I: Management of teeth with necrotic pulps and open apices. *Endod Topics* 2012; 23: 105-130.
9. Parirokh M, Asgary S, Eghbal MJ et al.: A comparative study of using a combination of calcium chloride and mineral trioxide aggregate as the pulp-capping agent on dogs' teeth. *J Endod* 2011; 37: 786-788.
10. Li Z, Cao L, Fan M, Xu Q: Direct pulp capping with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: a meta-analysis. *J Endod* 2015; 41: 1412-1417.
11. Accorinte M de L, Holland R, Reis A et al.: Evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide cement as pulp-capping agents in human teeth. *J Endod* 2008; 34: 1-6.
12. Hilton TJ, Ferracane JL, Mancl L: Comparison of  $\text{CaOH}$  with MTA for direct pulp capping: a PBRN randomized clinical trial. *J Dent Res* 2013; 92: 16-22.
13. Laurent P, Camps J, About I: Biodentine™ induces TGF- $\beta$ 1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int Endod J* 2012; 45: 439-448.
14. Nowicka A, Wilk G, Lipski M et al.: Tomographic evaluation of reparative dentin formation after direct pulp capping with  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , MTA, Biodentine, and dentin bonding system in human teeth. *J Endod* 2015; 41: 1234-1240.
15. Chang SW, Lee SY, Kum KY, Kim EC: Effects of Pro-Root MTA, Bioaggregate, and Micromega MTA on odontoblast differentiation of human dental pulp cells. *J Endod* 2014; 40: 113-118.
16. Chung CR, Kim E, Shin SJ: Biocompatibility of bioaggregate cement on human pulp and periodontal ligament (PDL) derived cells. *J Korean Acad Conserv Dent* 2010; 35: 473-478.

17. Zhang J, Zhu L, Peng B: Effect of BioAggregate on osteoclast differentiation and inflammatory bone resorption *in vivo*. *Int Endod J* 2015; 48: 1077-1085.
18. Jung J-Y, Woo S-M, Lee B-N et al.: Effect of Biodentine and Bioaggregate on odontoblastic differentiation via mitogen-activated protein kinase pathway in human dental pulp cells. *Int Endod J* 2015; 48: 109-114.
19. Asgary S: Medical and dental biomaterial and method of use for the same. US Patent No. 8,105,086. 2012.
20. Abbaszadegan A, Shams MS, Jamshidi Y et al.: Effect of calcium chloride on physical properties of calcium-enriched mixture cement. *Aust Endod J* 2015; 3: 117-121.
21. Mozayeni MA, Milani AS, Marvasti LA, Asgary S: Cytotoxicity of calcium enriched mixture cement compared with mineral trioxide aggregate and intermediate restorative material. *Aust Endod J* 2012; 38: 70-75.
22. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M et al.: A comparative study of histologic response to different pulp capping materials and a novel endodontic cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 609-614.
23. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M et al.: Comparison of mineral trioxide aggregate's composition with Portland cements and a new endodontic cement. *J Endod* 2009; 35: 243-250.
24. Woo S-M, Lim H-S, Jeong K-Y et al.: Vitamin D Promotes Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Cells via ERK Activation. *Mol Cells* 2015; 38: 604-609.
25. El Ashry S, Abu-Seida A, Emara R: The influence of addition of osteogenic supplements to mineral trioxide aggregate on the gene expression level of odontoblastic markers following pulp capping in dog. *Vet Arhiv* 2016; 86: 685-697.
26. Moazzami F, Ghahramani Y, Tamaddon AM et al.: A Histological Comparison of a New Pulp Capping Material and Mineral Trioxide Aggregate in Rat Molars. *Iran Endod J* 2014; 9: 50-55.
27. Angeletakis C: Resorbable and curable compositions for use in dentistry. Patent Application Publication, USA 2014. US 2014/0227665 A1.
28. Njeh A, Uzunoğlu E, Ardila-Osorio H et al.: Reactionary and reparative dentin formation after pulp capping: Hydrogel vs. Dycal. *Evid Based Endod* 2016; 1: 3.
29. Qian J, Jiayuan W, Wenkai J et al.: Basic fibroblastic growth factor affects the osteogenic differentiation of dental pulp stem cells in a treatment-dependent manner. *Int Endod J* 2014; 48: 690-700.
30. Lianjia Y, Yuhao G, White FH: Bovine bone morphogenetic protein-induced dentinogenesis. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 295: 305-312.
31. Lovschall H, Fejerskov O, Flyvbjerg A: Pulp-capping with recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) in rat molars. *Adv Dent Res* 2001; 15: 108-112.
32. Nowicka A, Łagocka R, Lipski M et al.: Clinical and Histological Evaluation of Direct Pulp Capping on Human Pulp Tissue Using a Dentin Adhesive System. *BioMed Res Int*, vol. 2016, Article ID 2591273.
33. Nowicka A, Parafiniuk M, Lipski M et al.: Pulpo-dentin complex response after direct capping with self-etch adhesive systems. *Folia Histochem Cytobiol* 2012; 50: 565-573.
34. Accorinte ML, Loguericio AD, Reis A, Costa CA: Response of human pulps capped with different self-etch adhesive systems. *Clin Oral Investig* 2008; 12: 119-127.
35. Silva GA, Gava E, Lanza LD et al.: Subclinical failures of direct pulp capping of human teeth by using a dentin bonding system. *J Endod* 2013; 39: 182-189.
36. Parthasarathy A, Kamat SB, Kamat M, Kidiyoor KH: Histological response of human pulps capped with calcium hydroxide and a self-etch adhesive containing an antibacterial component. *J Conserv Dent* 2016; 19: 274-279.
37. Lu Y, Liu T, Li H, Pi G: Histological evaluation of direct pulp capping with a self-etching adhesive and calcium hydroxide on human pulp tissue. *Int Endod J* 2008; 41: 643-650.
38. Fernandes AM, Silva GA, Lopes N Jr et al.: Direct capping of human pulps with a dentin bonding system and calcium hydroxide: An immunohisto-chemical analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 385-390.
39. Olsson H, Davies JR, Holst KE et al.: Dental pulp capping: effect of Emdogain Gel on experimentally exposed human pulps. *Int Endod J* 2005; 38: 186-194.
40. Kiatwateeratana T, Kintarak S, Piwat S et al.: Partial pulpotomy on caries-free teeth using enamel matrix derivative or calcium hydroxide: a randomized controlled trial. *Int Endod J* 2009; 42: 584-592.

**nadesłano:**

4.04.2018

**zaakceptowano do druku:**

25.04.2018

41. Fransson H, Petersson K, Davies JR: Dentine sialoprotein and Collagen I expression after experimental pulp capping in humans using Emdogain Gel. *Int Endod J* 2011; 44: 259-267.
42. Riksen EA, Landin MA, Reppe S et al.: Enamel Matrix Derivative Promote Primary Human Pulp Cell Differentiation and Mineralization. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 7731-7749.
43. Fransson H, Wolf E, Petersson K: Formation of a hard tissue barrier after experimental pulp capping or partial pulpotomy in humans: an updated systematic review. *Int Endod J* 2016; 49: 533-542.