

Investigating in vitro Effect of Endodontic Calcium Silicate-based Biomaterials on the Human Cell Survival: A Systematic Review

Sahar Shabani Panbeh Choleh^{1,2}

Mahmoud Heidari³

Ezatolah Kazeminejad²

Masoud Mohammadi⁴

Abdolhalim Rajabi⁵

¹ Master's Student, Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran

² Dental Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

³ Assistant Professor, Department of Biology, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran

⁴ Gastroenterology and Hepatology Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

⁵ Health Management and Social Development Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

(Received September 16, 2023; Accepted November 7, 2023)

Abstract

Background and purpose: The use of biomaterials in restorative dentistry is receiving increasing attention. In the treatment of living pulp, calcium silicate-based materials are used, the most common of which are MTA, biodentine, and CEM Cement. The present research aimed to conduct a systematic review to investigate the cytotoxic effect of the mentioned three types of calcium silicate-based cement.

Materials and methods: In this review study, English databases, including Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane, ProQuest, Wiley, and Ovid (All Database included Embase), and all the related articles worldwide from the beginning to February 16, 2023, which were published in English, were retrieved. In this context, studies that investigated the cytotoxicity of three types of calcium silicate-based cement were included.

Results: Out of a total of 8,004 articles, 32 articles that met the inclusion criteria were examined. The obtained findings revealed no significant difference between the three materials.

Conclusion: The review of the studies indicated that all three biomaterials (MTA, biodentine, and CEM Cement) positively and appropriately affected cell survival. Therefore, using these biomaterials in dental restoration and reconstruction treatments is recommended.

Keywords: Biodentine, Calcium silicate, Cell Survival, CEM Cement, Endodontic biomaterial, MTA

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 2): 398-410 (Persian).

Corresponding Author: Mahmoud Heidari – Department of Biology, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran (E-mail: mahmoud.heidari@iau.ac.ir) and Ezatolah Kazeminejad – Dental Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran (E-mail: Dr.kazeminejad@goums.ac.ir)

بررسی تأثیر بیومتریال‌های اندودونتیکی بر پایه سیلیکات کلسیم بر زنده‌مانی سلول‌های انسانی در شرایط آزمایشگاهی؛ یک مطالعه مروری سیستماتیک

سحر شعبانی پنبه چوله^۱ و

محمود حیدری^۳

عزت اله کاظمی نژاد^۲

مسعود محمدی^۴

عبدالحمید رجبی^۵

چکیده

سابقه و هدف: استفاده از بیومتریال‌ها در دندان‌پزشکی ترمیمی مورد توجه روزافزون قرار دارد. در درمان پالپ زنده از مواد با پایه کلسیم سیلیکات استفاده می‌شود که مرسوم‌ترین آن‌ها سه ماده MTA، بیودنتین و Cem Cement است. هدف پژوهش حاضر انجام مروری سیستماتیک به منظور بررسی اثر سیتوتوکسیسیته سه نوع کلسیم سیلیکات بیس سمند فوق‌الذکر است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری، برای دستیابی به مطالعات مرتبط از پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی Pubmed، Scopus و Web of science، Cochrane، ProQuest، Wiley و Ovid All Database included Embase و تمام مقالات مرتبط با حیطه پژوهش که در جهان از ابتدا تا ۱۶ فوریه ۲۰۲۳ به چاپ رسیده و به زبان انگلیسی بودند، استفاده شد. در این زمینه، مطالعاتی که به بررسی سمیت سلولی سه نوع کلسیم سیلیکات بیس سمند پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: از مجموع ۸۰۰۴ مقاله، ۳۲ مقاله که دارای معیار ورود به مطالعه بودند، بررسی شدند. براینده مطالعات نشان داد که تفاوت قابل توجهی بین این سه ماده از نظر سیتوتوکسیسیته وجود ندارد.

استنتاج: بررسی مطالعات انجام شده بیانگر این نکته بود که هر سه بیومتریال بررسی شده (MTA، Biodentine، Cem Cement) تأثیر مثبت و مناسبی بر زنده‌مانی سلول‌ها نشان دادند؛ لذا، استفاده از این بیومتریال‌ها در درمان‌های ترمیم و بازسازی دندان توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: زنده‌مانی سلولی، کلسیم سیلیکات، بیومتریال اندودونتیکی، بیودنتین، MTA، Cem Cement

مقدمه

هدف از درمان ریشه در دندان‌پزشکی، حذف عفونت از سیستم کانال و پر کردن سه‌بعدی فضای کانال ریشه است (۱). در واقع، مرحله نهایی درمان کانال ریشه پر کردن سیستم کانال و تمام نقاط آناتومیکی پیچیده آن است (۲).

E-mail: mahmoud.heidari@iaou.ac.ir

E-mail: Dr.kazeminejad@goums.ac.ir

مؤلف مسئول: محمود حیدری - گرگان: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد گرگان

و عزت اله کاظمی نژاد - گرگان: دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات دندان‌پزشکی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

۲. مرکز تحقیقات دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۳. استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

۴. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۵. مرکز تحقیقات مدیریت سلامت و توسعه اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۶/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۷/۱۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۸/۱۶

از خصوصیات ایدئال ماده پرکننده ریشه می‌توان به توانایی چسبیدن به عاج، مهر و موم سیستم کانال، غیر سمی بودن، ثبات ابعادی و حلالیت پایین اشاره کرد (۳). هم‌چنین، مواد پرکننده کانال ریشه باید سازگاری بیولوژیک داشته باشند و به خوبی توسط بافت‌های اطراف ریشه تحمل شوند؛ زیرا این مواد معمولاً به مدت طولانی در تماس نزدیک با بافت‌های زنده اطراف ریشه دندان قرار دارند. مواد جهش‌زا نیز پتانسیل القاء آسیب به DNA را دارند و احتمالاً می‌توانند تغییرات بدخیمی در سلول‌ها ایجاد کنند. مواد سایتوتوکسیک می‌توانند باعث ایجاد پاسخ‌های التهابی و آسیب بافتی شوند (۴). تاکنون، مواد متعددی برای پر کردن انتهای ریشه پیشنهاد شده است که از این میان، هیچ‌یک تمام خصوصیات مدنظر ماده پرکننده انتهای ریشه را نداشته‌اند (۵، ۶). با معرفی مواد زیست‌فعال و زیست‌زاینده جدید، پیشرفت‌های فوق‌العاده‌ای در درمان ریشه دندان حاصل شده است. از آنجایی که این مواد در تماس مستقیم با سلول‌های پالپ دندان قرار می‌گیرند، زیست‌سازگاری آن‌ها نیازی حیاتی است (۷). با معرفی و اصلاحات ساختاری خانواده سمان‌ها با پایه کلسیم‌سیلیکات، افق تازه‌ای در دندان‌پزشکی ترمیمی و مهندسی بافت در حیطه اندودنتیک باز شده است. از این خانواده به طور وسیع، در درمان‌های بازسازی در حیطه درمان ریشه دندان استفاده می‌شود. در این میان، سه مورد از اعضای مهم این خانواده، شامل سنگدانه تری‌اکسید معدنی (MTA)، بیودنتین (BD)، سمان مخلوط غنی شده کلسیمی (CEM cement) است (۸).

سنگدانه تری‌اکسید معدنی (MTA) یکی از بیوموادهای متداول استفاده‌شونده در درمان ترمیمی ریشه است. این ماده را در دانشگاه لوما لیندای آمریکا، در سال ۱۹۹۳، برای نژاد کشف کرد. این ماده زیست‌سازگاری بسیار خوبی دارد و به‌صورت پودر با ذرات ریز آب‌دوست که در مجاورت رطوبت گیر می‌کنند، عرضه می‌شود (۹). با توجه به خواص بهینه مانند آب‌دوستی،

رادیوپاسیتی مناسب، pH بالا، انبساط‌گیر، حلالیت کم و زیست‌سازگاری، MTA به عنوان بیومتریالی استاندارد برای انواع درمان‌های ترمیمی پالپ دندان، از جمله درمان پالپ زنده، درمان‌های بازسازی مانند ترمیم پرفوریشن‌های ریشه، آپکسیفیکاسیون و هم‌چنین، پرکردگی حفرات انتهای ریشه در جراحی‌های اندودنتیک استفاده می‌شود (۱۰).

Biodentine (BD) سنگدانه‌ای جدید از خانواده سیمان پرتلند با خواص فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی بهبودیافته است، خواص مکانیکی BD شبیه خواص عاج دندان است (۱۱). این ماده به صورت پودر، حاوی تری‌کلسیم‌سیلیکات، دی‌کلسیم‌سیلیکات، کربنات کلسیم و اکسید زیرکونیوم به عنوان مات‌کننده (پاسیفیر) و مایع حاوی کلرید کلسیم در محلول آبی در ترکیب با پلی‌کربوکسیلات به عنوان پخش‌کننده عرضه می‌شود (۱۲).

سمان مخلوط غنی شده کلسیمی (CEM cement) است که در سال ۲۰۰۶، عسگری آن را به علم دندان‌پزشکی معرفی کرد. چنان‌که از نام آن پیداست، این سمان از ترکیبات کلسیمی گوناگون، از قبیل کلسیم‌اکساید، کلسیم‌هیدروکساید، کلسیم‌کربنات، کلسیم‌سیلیکات، کلسیم‌فسفات و برخی مواد دیگر ساخته شده است (۱۳). خصوصیات فیزیکی این ماده، مانند Flow و thickness Film، در مقایسه با MTA مناسب‌تر است و در کنار آن، زمان سخت‌شدن کوتاه‌تری دارد (۱۴). توانایی مهر و موم (سیل) این ماده از Intermediate Restorative Material (IRM) کاملاً بهتر است (۱۳) و اگرچه ریزش کم‌تری نسبت به انواع MTA نشان داده است، این تفاوت معنی‌دار نیست (۱۵). سمیت سلولی این ماده در مطالعات کشت سلولی با MTA مشابه بوده (۱۶، ۱۷)، زیست‌سازگاری آن در درمان پالپ زنده از کلسیم‌هیدروکساید بهتر (۱۸) و با MTA یکسان است (۱۹).

مواد زیست‌سازگار ظرفیت و پتانسیل سلول‌های بنیادی را برای تکثیر، بقا و ترمیم حفظ می‌کنند (۲۰). به

همین دلیل، مطالعه زیست‌سازگار بودن موادی مانند MTA، بیودنتین و Cem cement در دندان پزشکی ترمیمی، از اهمیت بالایی برخوردار است. وجود اختلاف در نتایج مطالعات متعدد دلیلی بر انجام این مطالعه مرور سیستماتیک شد تا با بررسی بیش تر به طور مستدل و علمی ارزیابی شود که آیا تفاوتی میان این سه بیومتریال از لحاظ سمیت سلولی در زمان‌ها، غلظت‌ها و سلول‌های متفاوت مشاهده می‌شود یا خیر.

مواد و روش‌ها

شناسایی سؤال پژوهش

برای شناسایی سؤال پژوهش، PICO مطالعه مشخص و بر اساس آن، سؤال پژوهش به شرح ذیل طراحی شد. جمعیت مورد مطالعه (Population) شامل همه مطالعاتی بود که حداقل دو مورد از این بیومتریال‌ها (MTA، بیودنتین و Cem cement) را داشته باشند. متغیر مورد مقایسه (Comparison) سمیت سلولی بیومتریال‌ها (MTA، بیودنتین و Cem cement) است. نتیجه (Outcome) مطلوب مشخص شدن میزان سمیت کم تر یا بیش تر یکی از بیومتریال‌های مورد مطالعه است. سؤال پژوهش نیز به این صورت تعریف می‌شود: آیا تفاوتی بین سمیت سلولی این سه بیومتریال (MTA، بیودنتین و Cem cement) وجود دارد؟

معیارها و استراتژی انتخاب مطالعات

استخراج کلمات کلیدی و شیوه جست‌وجو: با توجه به اینکه مطالعه حاضر مطالعه‌ای سیستماتیک و از جمله مطالعات ثانویه است، در آن، تمام مقالات مرتبط با حیطه پژوهش که در جهان از ابتدا تا ۱۶ فوریه ۲۰۲۳ به چاپ رسیده و به زبان انگلیسی هستند، بازیابی شدند. در این زمینه، مطالعاتی که به بررسی سمیت سلولی سه نوع سمان‌ها با پایه کلسیم‌سیلیکات پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند. استراتژی جست‌وجو به شرح جدول شماره ۱ بوده است و متناسب با هر پایگاه اطلاعاتی،

از کلمات کلیدی و روش مخصوص آن پایگاه برای جست‌وجو استفاده شد. جست‌وجو در پایگاه‌های داده و ناشران موجود و در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Cochrane، Embase، Scopus، Web of Science و ProQuest و Wiley databases انجام شد. استراتژی جست‌وجوی مقالات به شرح ذیل بود.

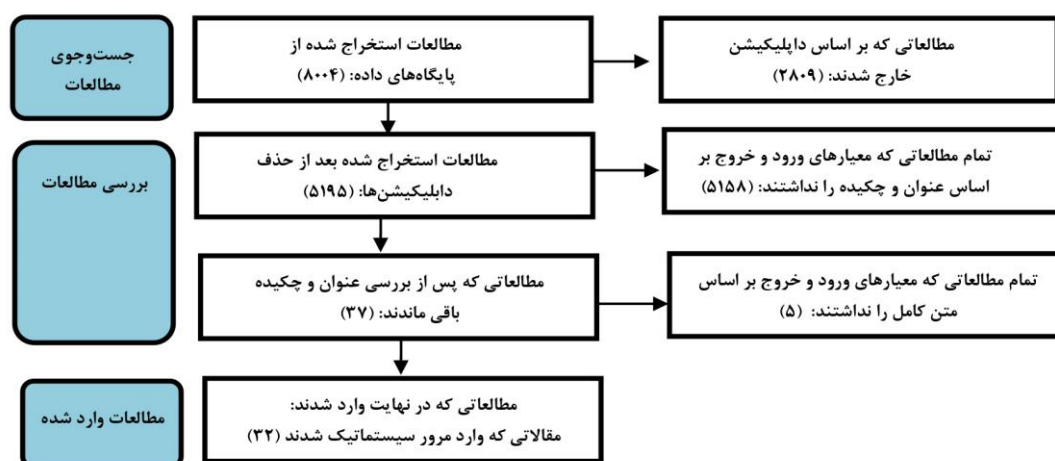
Main Syntax: MTA OR “Mineral trioxide aggregate” OR Biodentine OR “CEM Cement” OR “Calcium enriched mixture” OR “Calcium silicate based cement” OR CSC) AND (Toxic* OR Cytotoxicit*)

انبار و روش جمع‌آوری داده‌ها

مطالعه حاضر بر اساس چک‌لیست PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) برای بررسی مرور نظام‌مند، شامل جست‌وجوهای پایگاه داده‌ها و مقالات ثبت شده تنظیم شده است (فلوچارت شماره ۱). براساس جست‌وجویی نظام‌مند، از جامعه آماری، تمام مقالات واجد شرایط شناسایی و مقادیر مدنظر استخراج شد. جست‌وجو در عنوان و چکیده مطالعات با استفاده از ترکیب‌های منطقی کلیدواژگان انجام شد. محدودیت جغرافیایی در نظر گرفته نشد.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود: مقالات منتشر شده از ابتدا تا ۱۶ فوریه ۲۰۲۳، مطالعه درباره رده سلولی انسانی، وجود حداقل دو بیومتریال مختلف (MTA، بیودنتین و Cem cement) در مقاله، کشت سلولی دوبعدی و حداقل سه بار تکرار برای سنجش سمیت سلولی. معیارهای خروج: مطالعات با داده‌های ناکافی، عدم دسترسی به متن کامل مطالعه، استفاده از رده سلولی حیوانی، کشت سلولی سه‌بعدی، استفاده از بیومتریال نانو. بررسی و انتخاب مقالات مناسب برای انتخاب مقالات از بین نتایج جست‌وجو، مجریان پژوهش تیم انتخاب مطالعات



فلوجارت شماره ۱: فلودیاگرام PRISMA برای فرایند بررسی مطالعات مرور سیستماتیک

جدول شماره ۱: استراتژی جست‌وجو و اصطلاحات مورد استفاده برای شناسایی مطالعات

پایگاه داده	فرمول	نتایج
PubMed	((("Mineral trioxide aggregate"[Title/Abstract] OR "MTA cement"[Title/Abstract] OR "MT aggregate"[Title/Abstract] OR aggregate ProRoot[Title/Abstract] OR OrthoMTA[Title/Abstract] OR RetroMTA[Title/Abstract] OR MTA-Fillapex[Title/Abstract] OR Biodentine[Title/Abstract] OR "CEM Cement"[Title/Abstract] OR "Calcium enriched mixture"[Title/Abstract] OR "Calcium silicate based cement"[Title/Abstract] OR CSC[Title/Abstract]) AND (Toxic*[Title/Abstract] OR Cytotoxicity*[Title/Abstract]) OR ((MTA[Title/Abstract] OR "Mineral trioxide aggregate"[Title/Abstract] OR Biodentine[Title/Abstract] OR "CEM Cement"[Title/Abstract] OR "Calcium enriched mixture"[Title/Abstract] OR "Calcium silicate based cement"[Title/Abstract] OR CSC[Title/Abstract]) AND ((Toxic Actions[Mesh]) OR "toxicity" [Subheading]))) OR (((("calcium-enriched mixture cement" [Supplementary Concept]) OR ("mineral trioxide aggregate" [Supplementary Concept]) AND ((Toxic Actions[Mesh]) OR "toxicity" [Subheading]))	۱۹۲۸
Web of Science	Toxic* OR Cytotoxicit* (Topic) and "Mineral trioxide aggregate*" OR "MTA cement" OR "MT aggregate" OR aggregate ProRoot OR OrthoMTA OR RetroMTA OR MTA-Fillapex OR Biodentine OR "CEM Cement" OR "Calcium enriched mixture" OR "Calcium silicate based cement" OR CSC (Topic)	۱۱۸۱
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("mineral trioxide aggregate*" OR "mta cement" OR "mt aggregate" OR aggregate AND proroot OR orthomta OR retromta OR mta-fillapex OR Biodentine OR "cem cement" OR "calcium enriched mixture" OR "calcium silicate based cement" OR csc) AND TITLE-ABS-KEY (toxic* OR cytotoxicit*))	۱۶۴۱
Cochrane	(MTA OR "Mineral trioxide aggregate" OR Biodentine OR "CEM Cement" OR "Calcium enriched mixture" OR "Calcium silicate based cement" OR CSC) AND (Toxic* OR Cytotoxicit*) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	۱۶۳ (۱۱ مروری، ۱۶۲ آزمایش‌ها)
ProQuest	(abstract("Mineral trioxide aggregate*" OR "MTA cement" OR "MT aggregate" OR aggregate ProRoot OR OrthoMTA OR RetroMTA OR MTA-Fillapex OR Biodentine OR "CEM Cement" OR "Calcium enriched mixture" OR "Calcium silicate based cement" OR CSC) OR mainsubject("Mineral trioxide aggregate*" OR "MTA cement" OR "MT aggregate" OR aggregate ProRoot OR OrthoMTA OR RetroMTA OR MTA-Fillapex OR Biodentine OR "CEM Cement" OR "Calcium enriched mixture" OR "Calcium silicate based cement" OR CSC) OR title("Mineral trioxide aggregate*" OR "MTA cement" OR "MT aggregate" OR aggregate ProRoot OR OrthoMTA OR RetroMTA OR MTA-Fillapex OR Biodentine OR "CEM Cement" OR "Calcium enriched mixture" OR "Calcium silicate based cement" OR CSC)) AND (abstract(Toxic* OR Cytotoxicit*) OR mainsubject(Toxic* OR Cytotoxicit*) OR title(Toxic* OR Cytotoxicit*))	۳۰۵
Wiley	"(MTA OR "Mineral trioxide aggregate" OR Biodentine OR "CEM Cement" OR "Calcium enriched mixture" OR "Calcium silicate based cement" OR CSC) AND (Toxic* OR Cytotoxicit*)" in Abstract (Mineral trioxide aggregate or MTA cement or MT aggregate or aggregate ProRoot or OrthoMTA or RetroMTA or MTA-Fillapex or Biodentine or CEM Cement or Calcium enriched mixture or Calcium silicate based cement or CSC).ab. or (Mineral trioxide aggregate or MTA cement or MT aggregate or aggregate ProRoot or OrthoMTA or RetroMTA or MTA-Fillapex or Biodentine or CEM Cement or Calcium enriched mixture or Calcium silicate based cement or CSC).ti. or (Mineral trioxide aggregate or MTA cement or MT aggregate or aggregate ProRoot or OrthoMTA or RetroMTA or MTA-Fillapex or Biodentine or CEM Cement or Calcium enriched mixture or Calcium silicate based cement or CSC).kf.) AND ((Toxic* or Cytotoxicit*).ab. or (Toxic* or Cytotoxicit*).ti. or (Toxic* or Cytotoxicit*).kf.))	۲۰۶
Ovid (All Database included Embase)		۲۵۸۰

کل=۸۰۰۴

پس از حذف فایل‌های تکراری = ۵۱۹۵

ثبت مطالعاتی که بررسی می‌شود و نحوه ثبت تعداد و آمار مطالعاتی که از نتایج جست‌وجو خارج می‌شوند، ارائه شد. تعیین اولویت نگه داشتن یا خارج کردن مطالعه در مرحله غربالگری، با خواندن عنوان مقاله و خلاصه آن مشخص شد. مقالاتی که طبق عنوان و خلاصه مقاله، کاملاً بی‌ربط به موضوع بودند، حذف

دو نفره‌ای را تشکیل دادند. راهنمای انتخاب از بین مطالعات جست‌وجو شده را مجریان پژوهش تدوین کردند و در یک جلسه تشریحی، در اختیار تیم قرار دادند. در این راهنما، توضیحاتی درباره اهداف پژوهش، سؤالاتی که باید پاسخ داده شوند، یکسان‌سازی روند انتخاب تا حد امکان، چک‌لیست

بررسی کیفیت مقالات

ابتدا داده‌های هر مقاله به صورت مجزا استخراج شد. سپس، کیفیت مطالعات بر اساس موارد مدنظر در چک‌لیست ESA Protocol (جدول شماره ۲) بررسی و بر اساس نمرات کسب شده، میزان کیفیت طبقه‌بندی شد. مطالعاتی که نمره پایین‌تر از ۶ گرفتند، از لحاظ کیفیت، Low و مطالعاتی که نمره ای بالاتر یا مساوی ۶ دریافت کردند، Fair تلقی شدند. چک‌لیست ESA Protocol برای مطالعه بیش‌تر در قسمت ضmann قرار گرفت. نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات نشان داد که ۱ مطالعه نمره ۸/۵ (Fair)، ۵ مطالعه نمره ۹ (Fair)، ۳ مطالعه نمره ۹/۵ (Fair)، ۱۳ مطالعه نمره ۱۰ (Fair)، ۳ مطالعه نمره ۱۰/۵ (Fair) و ۸ مطالعه نمره ۱۱ (Fair) دریافت کردند. تمام مطالعات کیفیت نسبتاً خوبی داشتند.

بحث

سیلر مورد استفاده در درمان ریشه می‌تواند در تماس نزدیک با مایعات خارج سلولی قرار بگیرد و باعث ایجاد واکنش‌های متفاوت در اطراف ریشه شود. سیلر ایدئال باید دارای خواص فراوانی، از جمله سازگاری زیستی و سیل مارژین کافی باشد. در این صورت است که بافت‌های آسیب‌دیده و ملتهب می‌توانند روند ترمیم را به خوبی طی کنند (۲۳). هیچ ماده‌ای تمام ویژگی‌های ذکر شده را ندارد و مواد سیل کننده و تکنیک‌های متعددی طی سال‌ها با موفقیت‌های متفاوت آزمایش شده‌اند (۲۲). سیمان‌های هیدرولیک کلسیم‌سیلیکات مدرن وقتی در معرض سلول‌های پالپ دندان انسان قرار می‌گیرند، فعالیت زیستی را افزایش می‌دهند، زمانی که این مواد جدید از نظر بالینی در بیماران استفاده می‌شوند، باید مراقب بود؛ زیرا تغییرات کوچک در ترکیب آن‌ها ممکن است عواقب بزرگی برای عملکرد بالینی آن‌ها داشته باشد (۵۱). هدف پژوهش حاضر انجام مروری سیستماتیک به منظور

شدن. این کار را به طور مستقل، دو نفر انجام دادند و اختلافات را فرد دیگری از تیم پژوهشی به عنوان داور، برطرف کرد. پس از انجام مرحله تعیین شایستگی که بر اساس معیارهای ورود و خروج تعیین شده بود و شامل مطالعاتی بود که در آن‌ها، تأثیر محلول‌های مختلف شست‌وشو دهنده کانال ریشه بر مقادیر مواد معدنی عاج ریشه تعیین شده بود، ارزیابی کیفی مقالات با استفاده از چک‌لیست ESA Protocol، بر اساس آیتم‌های مؤثر بر کیفیت مطالعات بررسی شد و بر اساس نمرات کسب شده، میزان کیفیت طبقه‌بندی شد. سپس، داده‌های مربوط به سمیت سلولی سه نوع سمان با پایه کلسیم‌سیلیکات به صورت فایل ورد مطالعه (MTA)، بیودنتین و Cem cement) استخراج شد و در شکل استاندارد که به صورت Data sheet در نرم‌افزار Excel 2016 (Microsoft, America, Washington) طراحی شده است، ذخیره شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، بر اساس جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی با استفاده از استراتژی جست‌وجوی شرح داده شده، در مجموع، ۸۰۰۴ عنوان مقاله در جست‌وجوی اولیه یافت شد. پس از وارد کردن تمام مقالات به نرم‌افزار EndNote 8 (Thomson Reuters, Canada)، ۲۸۰۹ عنوان مقاله تکراری حذف شدند. از بین ۵۱۹۵ عنوان مقاله باقی‌مانده، ۴۶۶۶ مقاله به علت غیر مرتبط بودن عنوان حذف شدند و در نتیجه، ۵۲۹ مقاله باقی ماند. از بین این مقالات باقی‌مانده، ۴۹۲ مقاله بر اساس بررسی معیارهای ورود و خروج حذف شدند. با بررسی متن کامل ۳۷ مقاله باقی‌مانده، ۵ مقاله دیگر نیز بر اساس معیارهای ورود و خروج، از مطالعه حذف شدند و در نهایت، ۳۲ مطالعه معیارهای ورود به غربالگری را داشتند که با نظر نویسنده ارشد، این مقالات برای ورود به مطالعه مرور نظام‌مند تأیید شدند (فلوچارت شماره ۱).

جدول شماره ۲: بررسی کیفیت مقالات بر اساس چک‌لیست ESA Protocol

ام‌نویسندگان / سال انتشار / رفرنس	سؤال ۱ غریب‌نگری	سؤال ۲ غریب‌نگری	Q1	Q2	Q31	Q32	Q33	Q34	Q41	Q42	Q43	Q44	Q45	Q46	Q47	Q51	Q52	حجم نمونه	تخصیص تصادفی به گروه‌ها	پنهان‌سازی تخصیص گروه‌ها و ارزیابی نتیجه	محدودیت‌ها	امتیاز (نمره کامل ۱۱ است)
Khedmat و همکاران / (۲۰۱۴) / (۸)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۸/۵
Omidی و همکاران / (۲۰۱۹) / (۲۱)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۰
Saberi و همکاران / (۲۰۱۶) / (۲۲)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۰
Saberi و همکاران / (۲۰۱۶) / (۲۳)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۱
Küçükaya و همکاران / (۲۰۱۶) / (۲۴)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۰
Zhou و همکاران / (۲۰۱۳) / (۱۱)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۰
Youssef و همکاران / (۲۰۱۹) / (۲۵)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۹
Weekate و همکاران / (۲۰۲۱) / (۲۶)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۹/۵
Tomas Catal و همکاران / (۲۰۱۸) / (۲۷)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۰
Sultana و همکاران / (۲۰۱۸) / (۲۸)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۹
Sismanoglu و همکاران / (۲۰۲۱) / (۲۹)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۰
Samyuktha و همکاران / (۲۰۱۴) / (۳۰)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۹
Akbulut و همکاران / (۲۰۱۸) / (۳۱)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۰
Pinheiro و همکاران / (۲۰۱۸) / (۳۲)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۱۰/۵
Pelepenko و همکاران / (۲۰۲۰) / (۳۳)	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	-	۹

[illegible]

بررسی اثر سیتوتوکسیسیته سه نوع کلسیم‌سیلیکات بیس سمنت (MTA، بیودنتین و CEM Cement) بود. برآیند بررسی کیفی مطالعات بر اساس چک‌لیست ESA نشان داد که تفاوت قابل توجهی بین این سه ماده مشاهده نمی‌شود. Pedano و همکاران در سال ۲۰۲۰، مطالعه‌ای مروری و سیستماتیک و متاآنالیز را با هدف بررسی سمیت سلولی و زیست‌فعالی عوامل پوشش دهنده پالپ با قرار گرفتن در معرض سلول‌های پالپ دندان انسانی با منشأ اولیه عوامل پوشش دهنده پالپ صورت دادند. در مطالعه Pedano، از مطالعات *in vitro* و *in vivo* استفاده شده است؛ اما در مطالعه حاضر، تنها مطالعات *in vitro* بررسی شده است. تجزیه و تحلیل کیفی داده‌های آزمایشگاهی آن‌ها نشان داد که سمان‌های هیدرولیک کلسیم‌سیلیکات بدون رزین زنده‌مانی سلولی و زیست‌فعالی را در سلول‌های پالپ دندان انسانی، بهتر از سیمان‌های کلسیم‌سیلیکات مبتنی بر رزین، گلاس آینومرها و سمان‌های هیدروکسید کلسیم تقویت می‌کنند. پودر کلسیم‌هیدروکسید (CH) و Pro-Root MTA هنگام آزمایش درباره سلول‌ها و دندان‌های انسان، زیست‌سازگاری عالی را در شرایط *in vitro* و شرایط *in vivo* نشان داده‌اند که در تأیید مطالعه حاضر است (۵۱).

De Deus و همکاران در سال ۲۰۰۵، مطالعه‌ای را با هدف ارزیابی اثرهای سیتوتوکسیک دو برند سنگدانه تری‌اکسید معدنی (Pro-Root MTA) (MTA@) و MTA Angelus@ و سیمان پرتلند (PC) بر رده سلولی اندوتلیال ECV 304 انسان، با استفاده از روش MTT صورت دادند. نتایج تفاوت آماری معنی‌داری بین هیچ‌یک از مواد آزمایشی نشان نداد. دو برند MTA فوق‌الذکر و هم‌چنین PC، در ابتدا اثر سیتوتوکسیک مشابهی را نشان دادند که به تدریج و با گذشت زمان، کاهش یافت و اجازه داد کشت سلولی دوباره برقرار شود (۵۲). علت آن می‌تواند pH بالای MTA در ساعات نخست باشد که با نتایج بررسی‌های مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

مطالعه Ehsani و Asgari در سال ۲۰۰۹، نشان داد که بافت پالپ دندان مولر سوم انسان با ساخت یک سد کلسیفیه در زیر سمان CEM، خود را مجدداً در محیط داخلی دندان محصور کرده و به عبارت بهتر، رژنراسیون بافتی را محقق کرده است (۵۳). Khedmat و همکاران در سال ۲۰۱۳، نشان دادند که Biodentine و ProRoot MTA زیست‌سازگاری مشابهی دارند. Biosealer و cement CEM پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون، در مقایسه با ProRoot MTA و Biodentine، به طور قابل توجهی، برای سلول‌های مونوسیت، سیتوتوکسیک‌تر بودند (۸) که می‌تواند به علت نوع سلول و مواد تشکیل دهنده سیلر مورد استفاده باشد که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

Zhou و همکاران در سال ۲۰۱۳، به این نتیجه رسیدند که تفاوت معنی‌داری در قابلیت زنده ماندن سلولی بین Biodentine و MTA در طول کل دوره آزمایشی وجود ندارد (۱۱). Saberi و همکاران در سال ۲۰۱۶، نشان دادند که سمیت سلولی چهار ماده با گروه شاهد در ساعت‌های ۲۴، ۴۸ و ۱۶۸ تفاوت معنی‌داری ندارد. مقایسه دویه‌دو نشان داد که سمیت سلولی MTA و CEM در ۱۶۸ ساعت، با یکدیگر تفاوت معنی‌داری دارند، اگرچه سمیت سلولی CEM کم‌تر از MTA بود. سمیت سلولی OCP و MTA نیز در ۴۸ ساعت با یکدیگر تفاوت معنی‌داری داشتند و OCP زیست‌سازگاری مطلوب‌تری نسبت به MTA داشت. در نتیجه CEM، OCP، BD و MTA در مواجهه با سلول‌های بنیادی پایلای آپیکال انسانی (SCAP)، زیست‌سازگاری قابل قبولی را نشان دادند. با گذشت زمان، CEM کم‌ترین سمیت سلولی را در بین مواد مورد مطالعه نشان داد (۲۲). نتایج مطالعه‌ای دیگر از Saberi و همکاران در سال ۲۰۱۶، نشان داد که سمیت سلولی مواد مورد مطالعه در ۲۴ و ۴۸ ساعت، در مقایسه با گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری نداشت. با این حال، در ۱۶۸ ساعت، تفاوت معنی‌داری بین MTA و Biodentine و گروه کنترل مشاهده شد. در نهایت، سمیت سلولی MTA، CEM،

دارند و نرخ مهاجرت سلولی خوبی را نشان می‌دهند، اگرچه Biodentine نرخ‌های بالاتر تکثیر وابسته به زمان را نشان داد (۲۷)، به نظر می‌رسد که گذر زمان باعث بهبود آسیب بافتی و تکثیر سلول‌ها شده و تا ۴۸ ساعت، به بالاترین حد خود رسیده و سپس، کاهش یافته و به تعادل می‌رسد که با نتایج بررسی‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد.

برایند کلی بررسی مطالعات نشان داد که تفاوت قابل توجهی در استفاده از این سه ماده وجود ندارد و استفاده از هر یک از این سه بیومتریال در بالین پیشنهاد می‌شود. بررسی مطالعات انجام شده بیانگر این نکته بود که هر سه بیومتریال مورد بررسی (MTA, Biodentine, CEM Cement) نه تنها فاقد اثر سمیت سلولی هستند، بلکه تأثیر مثبت و مناسبی بر میزان زنده‌مانی و تکثیر رده‌های مختلف سلولی می‌گذارند؛ لذا، استفاده از این بیومتریال‌ها در درمان‌های ترمیم و بازسازی دندان توصیه می‌شود.

Biodentine و OCP در برابر فیروبلاست‌های لثه HGFs مشابه گروه شاهد در ۲۴ و ۴۸ ساعت بود. با گذشت زمان، MTA و Biodentine سمیت سلولی کم‌تری نسبت به سایر مواد نشان دادند (۲۳). همچنین، Omid و همکاران در سال ۲۰۲۰، نشان دادند که بیومواد MTA، CEM و Biodentine در رقت‌های مختلف، هیچ اثر سیتوتوکسیکی ندارند (۲۱). نتایج مطالعات Assadian و همکاران در سال ۲۰۲۲، نشان داد که تکثیر سلولی بهینه در همه گروه‌ها بدون در نظر گرفتن غلظت و نقطه زمانی مشاهده می‌شود (۴۲). نتایج بررسی‌های مطالعه حاضر نشان داد که غلظت و زمان در معرض سلول بودن، نقش تعیین‌کننده‌ای در میزان سمیت سلولی ندارد.

Thomas-Catala و همکاران در سال ۲۰۱۷، نشان دادند که مواد جدید پوشاننده پالپ MTA Repair HP، NeoMTA Plus و Biodentine درجه مناسبی از سازگاری سلولی با سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسانی (hDPSCs)

References

- Miletić I, Jukić S, Anić I, Željezić D, Garaj- Vrhovac Osmak V, M. Examination of cytotoxicity and mutagenicity of AH26 and AH Plus sealers. *Int Endod J* 2003; 36(5): 330-335.
- Beltes P, Koulaouzidou E, Kolokuris I, Kortsaris AH. In vitro evaluation of the cytotoxicity of two glass-ionomer root canal sealers. *J Endod* 1997; 23(9): 572-574.
- Gartner AH, Dorn SO. Advances in endodontic surgery. *Dent Clin North Am* 1992; 36(2): 357-378.
- Zarrabian M, Ostad S, Abbasi M, Mohseni M. In vitro evaluation of mutagenicity and cytotoxicity of four root canal sealers. *jdm* 2007; 20(3): 205-211.
- Gutmann J, Harrison J. *Surgical endodontics*. St. Louis: Ishiyaku EuroAmerica, Inc; 1994.
- Torabinejad M, Rastegar AF, Kettering JD, Ford TRP. Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *J Endod* 1995; 21(3): 109-112.
- Gomes-Filho JE, Watanabe S, Bernabé PFE, de Moraes Costa MT. A mineral trioxide aggregate sealer stimulated mineralization. *J Endod* 2009; 35(2): 256-260.
- Khedmat S, Dehghan S, Hadjati J, Masoumi F, Nekoofar MH, Dummer PMH. In vitro cytotoxicity of four calcium silicate-based endodontic cements on human monocytes, a colorimetric MTT assay. *Restor Dent Endod* 2014; 39(3): 149-154.
- Paranjpe A, Zhang H, Johnson JD. Effects of mineral trioxide aggregate on human dental pulp cells after pulp-capping procedures. *J Endod* 2010; 36(6): 1042-1047.

10. Torabinejad M, Ford TRP, McKendry DJ, Abedi HR, Miller DA, Kariyawasam SP. Histologic assessment of mineral trioxide aggregate as a root-end filling in monkeys. *J Endod* 1997; 23(4): 225-228.
11. Zhou HM, Shen Y, Wang ZJ, Li L, Zheng YF, Häkkinen L, et al. In vitro cytotoxicity evaluation of a novel root repair material. *J Endod* 2013; 39(4): 478-483.
12. Laurent P, Camps J, About I. Biodentine™ induces TGF- β 1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int Endod J* 2012; 45(5): 439-448.
13. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M. Sealing ability of a novel endodontic cement as a root- end filling material. *J Biomed Mater Res A* 2008; 87(3): 706-709.
14. Asgary S, Shahabi S, Jafarzadeh T, Amini S, Kheirieh S. The properties of a new endodontic material. *J Endod* 2008; 34(8): 990-993.
15. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M, Torabzadeh H. Sealing ability of three commercial mineral trioxide aggregates and an experimental root-end filling material. *Iran Endod J* 2006; 1(3): 101-105.
16. Ghoddusi J, Afshari JT, Donyavi Z, Brook A, Disfani R, Esmaealzadeh M. Cytotoxic effect of a new endodontic cement and mineral trioxide aggregate on L929 line culture. *Iran Endod J* 2008; 3(2): 17-23.
17. Asgary S, Moosavi SH, Yadegari Z, Shahriari S. Cytotoxic effect of MTA and CEM cement in human gingival fibroblast cells. Scanning electronic microscope evaluation. *N Y State Dent J* 2012; 78(2): 51-54.
18. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(4): 609-614.
19. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Ghoddusi J. SEM evaluation of pulp reaction to different pulp capping materials in dog's teeth. *Iran Endod J* 2006; 1(4): 117-123.
20. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM, et al. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *J Endod* 2011; 37(8): 1109-1115.
21. Omid S, Bagheri M, Fazli M, Ahmadiankia N. The effect of different pulp-capping materials on proliferation, migration and cytokine secretion of human dental pulp stem cells. *Iran J Basic Med Sci* 2020; 23(6): 768-775.
22. Saberi EA, Karkehabadi H, Mollashahi NF. Cytotoxicity of various endodontic materials on stem cells of human apical papilla. *Iran Endod J* 2016; 11(1): 17-22.
23. Saberi EA, Farhadmollashahi N, Ghotbi F, Karkeabadi H, Havaei R. Cytotoxic effects of mineral trioxide aggregate, calcium enriched mixture cement, Biodentine and octacalcium phosphate on human gingival fibroblasts. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2016; 10(2): 75-80.
24. Küçükkaya S, Görduysus MÖ, Zeybek ND, Müftüoğlu SF. In vitro cytotoxicity of calcium silicate-based endodontic cement as root-end filling materials. *Scientifica* 2016; 2016: 9203932.
25. Youssef A-R, Emara R, Taher MM, Al-Allaf FA, Almalki M, Almasri MA, et al. Effects of mineral trioxide aggregate, calcium hydroxide, biodentine and Emdogain on osteogenesis, Odontogenesis, angiogenesis and cell viability of dental pulp stem cells.

- BMC Oral Health 2019; 19(1): 133.
26. Weekate K, Chuenjitkuntaworn B, Chuveera P, Vaseenon S, Chompu-inwai P, Ittichaicharoen J, et al. Alterations of mitochondrial dynamics, inflammation and mineralization potential of lipopolysaccharide-induced human dental pulp cells after exposure to N-acetyl cysteine, Biodentine or ProRoot MTA. *Int Endod J* 2021; 54(6): 951-965.
 27. Tomás-Catalá CJ, Collado-González M, García-Bernal D, Oñate-Sánchez RE, Forner L, Llena C, et al. Biocompatibility of new pulp-capping materials NeoMTA Plus, MTA Repair HP, and Biodentine on human dental pulp stem cells. *J Endod* 2018; 44(1): 126-132.
 28. Sultana N, Singh M, Nawal RR, Chaudhry S, Yadav S, Mohanty S, et al. Evaluation of biocompatibility and osteogenic potential of tricalcium silicate-based cements using human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Endod* 2018; 44(3): 446-451.
 29. Sismanoglu S, Ercal P. Effects of calcium silicate-based cements on odonto/osteogenic differentiation potential in mesenchymal stem cells. *Aust Endod J* 2023; 49(1): 66-74.
 30. Samyuktha V, Ravikumar P, Nagesh B, Ranganathan K, Jayaprakash T, Sayesh V. Cytotoxicity evaluation of root repair materials in human-cultured periodontal ligament fibroblasts. *J Conserv Dent* 2014; 17(5): 467-470.
 31. Akbulut MB, Arpacı PU, Eldeniz AU. Effects of four novel root-end filling materials on the viability of periodontal ligament fibroblasts. *Restor Dent Endod* 2018; 43(3): e24.
 32. Pinheiro LS, Iglesias JE, Boijink D, Mestieri LB, Kopper PMP, de Poli Figueiredo JA, et al. Cell viability and tissue reaction of NeoMTA Plus: an in vitro and in vivo study. *J Endod* 2018; 44(7): 1140-1145.
 33. Pelepenko LE, Saavedra F, Antunes TB, Bombarda GF, Gomes BP, Zaia AA, et al. Physicochemical, antimicrobial, and biological properties of White-MTAFlow. *Clin Oral Investig* 2021; 25(2): 663-672.
 34. Pedrosa MdS, Vilela HdS, Rahhal JG, Bueno NP, Lima FS, Nogueira FN, et al. Exposure to lipopolysaccharide and calcium silicate-based materials affects the behavior of dental pulp cells. *Braz Dent J* 2022; 33(5): 9-17.
 35. Pedrosa MdS, Nogueira FN, Sipert CR. Calcium silicate-based cements affect the cell viability and the release of TGF- β 1 from apical papilla cells. *Braz Dent J* 2021; 32(6): 1-7.
 36. Pedano MS, Li X, Li S, Sun Z, Cokic SM, Putzeys E, et al. Freshly-mixed and setting calcium-silicate cements stimulate human dental pulp cells. *Dent Mater* 2018; 34(5): 797-808.
 37. Margunato S, Taşlı PN, Aydın S, Kazandağ MK, Şahin F. In vitro evaluation of ProRoot MTA, Biodentine, and MM-MTA on human alveolar bone marrow stem cells in terms of biocompatibility and mineralization. *J Endod* 2015; 41(10): 1646-1652.
 38. Lee D, Park J-B, Song D, Kim H-M, Kim S-Y. Cytotoxicity and Mineralization Potential of Four Calcium Silicate-Based Cements on Human Gingiva-Derived Stem Cells. *Coatings* 2020; 10(3): 279.
 39. Jovanovic L, Miljevic I, Petrovic B, Markovic D, Kojic V, Bajkin B. Biocompatibility of three root end filling materials. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering* 2014; 4(3): 253-257.
 40. Hengameh A, Reyhaneh D, Nima MM, Hamed H. Effects of two bioactive materials on survival and osteoblastic differentiation of

- human mesenchymal stem cells. *J Conserv Dent* 2014; 17(4): 349-353.
41. Gomes- Cornélio A, Rodrigues E, Salles L, Mestieri L, Faria G, Guerreiro- Tanomaru J, et al. Bioactivity of MTA Plus, Biodentine and an experimental calcium silicate- based cement on human osteoblast- like cells. *Int Endod J* 2017; 50(1): 39-47.
 42. Assadian H, Khojasteh A, Ebrahimian Z, Ahmadinejad F, Boroojeni HSH, Bohlouli M, et al. Comparative evaluation of the effects of three hydraulic calcium silicate cements on odontoblastic differentiation of human dental pulp stem cells: an in vitro study. *J Appl Oral Sci* 2022; 30: e20220203.
 43. Dahake PT, Panpaliya NP, Kale YJ, Dadpe MV, Kendre SB, Bogar C. Response of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) to three bioinductive materials—An in vitro experimental study. *Saudi Dent J* 2020; 32(1): 43-51.
 44. Costa F, Gomes PS, Fernandes MH. Osteogenic and angiogenic response to calcium silicate-based endodontic sealers. *J Endod* 2016; 42(1): 113-119.
 45. Collado-González M, García-Bernal D, Oñate-Sánchez R, Ortolani-Seltenerich P, Álvarez-Muro T, Lozano A, et al. Cytotoxicity and bioactivity of various pulpotomy materials on stem cells from human exfoliated primary teeth. *Int Endod J* 2017; 50: e19-e30.
 46. Bossù M, Mancini P, Bruni E, Uccelletti D, Preziosi A, Rulli M, et al. Biocompatibility and antibiofilm properties of calcium silicate-based cements: An in vitro evaluation and report of two clinical cases. *Biology (Basel)* 2021; 10(6): 470.
 47. Bortoluzzi EA, Niu L-n, Palani CD, El-Awady AR, Hammond BD, Pei D-d, et al. Cytotoxicity and osteogenic potential of silicate calcium cements as potential protective materials for pulpal revascularization. *Dent Mater* 2015; 31(12): 1510-1522.
 48. Birant S, Gokalp M, Duran Y, Koruyucu M, Akkoc T, Seymen F. Cytotoxicity of NeoMTA Plus, ProRoot MTA and Biodentine on human dental pulp stem cells. *J Dent Sci* 2021; 16(3): 971-99.
 49. Attik G, Villat C, Hallay F, Pradelle- Plasse N, Bonnet H, Moreau K, et al. In vitro biocompatibility of a dentine substitute cement on human MG 63 osteoblasts cells: Biodentine™ versus MTA®. *Int Endod J* 2014; 47(12): 1133-1141.
 50. Agrafioti A, Taraslia V, Chrepa V, Lymperi S, Panopoulos P, Anastasiadou E, et al. Interaction of dental pulp stem cells with Biodentine and MTA after exposure to different environments. *J Appl Oral Sci* 2016; 24: 481-486.
 51. Pedano MS, Li X, Yoshihara K, Landuyt KV, Van Meerbeek B. Cytotoxicity and bioactivity of dental pulp-capping agents towards human tooth-pulp cells: a systematic review of in-vitro studies and meta-analysis of randomized and controlled clinical trials. *Materials (Basel)* 2020; 13(12): 2670.
 52. De Deus G, Ximenes R, Gurgel- Filho E, Plotkowski M, Coutinho- Filho T. Cytotoxicity of MTA and Portland cement on human ECV 304 endothelial cells. *Int Endod J* 2005; 38(9): 604-609.
 53. Asgary S, Ehsani S. Permanent molar pulpotomy with a new endodontic cement: A case series. *J Conserv Dent* 2009; 12(1): 31-36.