


Kalsiyumdan Zenginleştirilmiş Karışım

Calcium Enriched Mixture

 H. Sevilay BAHADIR^a,

 Yusuf BAYRAKTAR^a

^aRestoratif Diş Tedavisi AD,
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Kırıkkale, TÜRKİYE

Received: 03.08.2017

Received in revised form: 20.11.2017

Accepted: 06.12.2017

Available online: 11.06.2019

Correspondence:

Yusuf BAYRAKTAR
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi AD, Kırıkkale,
TÜRKİYE/TURKEY
yusuf_byrkrtr@yahoo.com

ÖZET Biyoseramik teknolojisindeki gelişmeler, hastalara yapılan tedavilerin başarısını artırarak endodontik materyal bilimi üzerinde yeni sayfalar açmıştır. Bu materyaller; yüksek osteokondüktif özellikleri ile mükemmel bir biyouyumluluk sağlar ve bu da onları farklı tedaviler için ideal hâle getirir. Kalsiyumdan zenginleştirilmiş karışım da (CEM) bu materyallerden biridir. Kalsiyumdan zenginleştirilmiş karışım (CEM) olarak adlandırılan ve farklı kalsiyum bileşiklerinden oluşan bu yeni siman 2006 yılında diş hekimliğine bir endodontik dolgu malzemesi olarak tanıtıldı. Tozun ana bileşenleri ağırlıkça %51,75 CaO, %9,53 SO₃, %8,49 P₂O₅, %6,32 SiO₂ bileşiklerini iken minör bileşenler Al₂O₃, Na₂O, MgO ve Cl'dir. Materyal ISO 6876:2001 standardına uygun biyolojik özellikleri ile diş hekimliği uygulamalarında kullanılmaktadır. Ayrıca; film kalınlığı, sertleşme süresi, akışkanlık gibi fiziksel özellikleri açısından da diş hekimliği uygulamalarında kullanılmaya uygundur. CEM simanı; kalsiyum ve fosfat iyonları salınan kendine özgü kaynakları bulunan ve bu kaynakları kullanarak hidroksiapatit (HA) oluşturabilen yapıdadır. Üretilen hidroksiapatit (HA) daha sonra dentin köprüsü oluşumunu indüklemektedir. CEM simanı antibakteriyel özellik göstermektedir ve sitolojik ve genotoksitesite bakımından da biyolojik olarak uyumlu bulunmuştur. MTA'dan farklı kompozisyona sahip olmasına rağmen benzer klinik uygulama alanları mevcuttur. Vital pulpa tedavilerinde, kök rezorpsiyonu tedavilerinde, apeksogenezis ve apeksifikasyon tedavilerinde kullanılan simanın klinik olarak başarılı bulunduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, CEM simanının özellikleri ve klinik uygulamalarının sonuçlarıyla ilgili güncel literatür araştırması yapılması ve bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dentin oluşumu; pulpa kaplaması; apeksifikasyon

ABSTRACT Improvements in bio-ceramic technology has opened new pages in endodontic material science by increasing the treatment outcome for patients. This class of dental materials conciliates great biocompatibility with high osteoconductivity that make them ideal for endodontic care. The calcium enriched mixture (CEM) is one of these materials. Calcium enriched cement with different calcium compounds was introduced as an endodontic filling material in 2006. The major components of the powder are CaO (51.75%), SO₃ (9.53%), P₂O₅ (8.49%), SiO₂ (6.32%) by weight and minor components are Al₂O₃, Na₂O, MgO and Cl. The material is used for dental treatments with its suitable biological properties (appropriate ISO 6876:2001 standart). In addition, in terms of physical properties such as film thickness, setting time and fluidity are suitable for use in dentistry applications. CEM cement releases calcium and phosphate ions and can form hydroxyapatite (HA) with using its own particular sources in structure. The hydroxyapatite (HA) then induces dentin bridge formation. CEM cement shows antibacterial properties and found biologically compatible in terms of cytology and genotoxicity. CEM cement has a different composition from that of mineral trioxide aggregate (MTA) but has similar clinical applications. The cement used in vital pulp treatments, root resorption treatments, apexogenesis and apexification treatments and also many studies available about clinical success of the material in the literature. The aim of this review is to achieve literature survey and inform about the properties and clinical results of CEM.

Keywords: Dentinogenesis; pulp capping; apexification

Kalsiyumdan zenginleştirilmiş karışım [calcium enriched material (CEM)] olarak adlandırılan yeni siman, 2006 yılında diş hekimliğine bir endodontik dolgu malzemesi olarak tanıtılmıştır. Bu yeni siman; farklı kalsiyum bileşiklerinden oluşmaktadır.¹ Ayrıca; film kalınlığı, sertleşme süresi, akışkanlık gibi fiziksel özellikleri diş hekimliği uygulamalarında kullanılmaya uygundur.² CEM simanının; kalsiyum ve fosfat iyonları salınan kendine özgü kaynakları bulunmakta ve bu kaynakları kullanarak hidroksiapatit (HA) oluşturabilmektedir. Üretilen HA daha sonra dentin köprüsü oluşumunu indüklemektedir.³⁻⁵ CEM biyomateryali insan dental pulpa hücrelerinin farklılaşmasını indükler.⁶ Ek olarak CEM; zamanla antibakteriyel özelliğini koruyan mineral trioksit agregat (MTA)'a göre daha üstün antibakteriyel özellik sergilemektedir.^{7,8} CEM'in klinik kullanımı MTA'ya benzerdir.⁹ Köpeklerde yapılan bir in vivo çalışmanın sonuçlarında, pulpa kapaklama materyali olarak kullanılan MTA ve CEM materyali benzer olumlu sonuçlar göstermiştir. Bu sonuçlar kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$)'ten daha iyidir.¹⁰ Ayrıca, irreversible pulpitis ile daimi molar dişlerin pulpotomisinde ve internal kök rezorpsiyonunun tedavisinde de olumlu sonuçlar ortaya koymuştur.^{11,12}

KOMPOZİSYON VE ETKİ MEKANİZMASI

Yeni endodontik siman İranlı araştırmacılar tarafından CEM olarak adlandırılmıştır. Farklı kalsiyum bileşiklerinden oluşmaktadır. Tozun ana bileşenleri ağırlıkça %51,75 CaO, %9,53 SO_3 , %8,49 P_2O_5 , %6,32 SiO_2 ve küçük bileşenler $\text{Al}_2\text{O}_3 > \text{Na}_2\text{O} > \text{MgO} > \text{Cl}$ 'dir.^{4,13,14} CEM'in önemli bileşenleri; alkali toprak metal oksitler ve hidroksitler, kalsiyum fosfat ve kalsiyum silikattır. CEM'deki baskın elementler sırasıyla kalsiyum, sülfür, fosfor ve silikondur ve bu açıdan MTA'ya benzemektedir.² CEM, kimyasal olarak MTA'dan ve Portland simandan farklıdır. Fosfor CEM'in ana bileşeni iken, MTA'da ve Portland simanında sınırlı miktardadır.¹⁵ Bu yeni siman zengin kalsiyum ve fosfor kaynağı olduğundan, bu elementler diş pulpa hücrelerinin doğal bir ürünü olan HA üretimi sürecinde kullanılmaktadırlar.¹⁰ Su bazlı solüsyon, biyoaktif kalsiyum ve fosfatla zenginleştirilmiş

materyal formu ile karıştırıldığında, kök-kanal sızdırmazlık malzemeleri için kullanılan ISO 6876 standardına uygundur.¹³ Tozun likiti ile karıştırma sırasında ve karıştırıldıktan sonra hidrasyon reaksiyonu meydana gelmekte ve $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ortaya çıkmaktadır. Bu çoğunlukla $\text{Ca}(\text{OH})_2$ varlığına ilaveten kalsiyum silikatlar, kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksit içeren tepkimelerden kaynaklanmaktadır. $\text{Ca}(\text{OH})_2$; kalsiyum ve hidroksil iyonlarına ayrılarak pH ve kalsiyum konsantrasyonunu artırmaktadır.² Ek olarak bu yeni siman, kendi içerisinde kalsiyum ve fosfor iyonları salarak zengin bir OH^- , Ca^{+2} ve PO_4^- iyon havuzu oluşturmakta ve bu elementler HA üretimi sürecinde kullanılmaktadır.^{4,16,17}

FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

CEM'in fiziksel özellikleri kabul edilir bulunmuş ve ISO 6876:2001 standardına uygundur. CEM; MTA'dan önemli bir fark olmaksızın hafif bir genleşme göstermektedir. Ancak CEM materyali, MTA'dan istatistiksel olarak farklı film kalınlığı ve akışkanlık göstermektedir. CEM'in film kalınlığı, genleşmesi ve akışkanlığı ayarlandıktan sonra etkili bir sızdırmazlık sağlayabilmekte ve mikrosızıntıyı azaltabilmektedir. CEM'in sertleşme süresinin 1 saatten kısa (50 dk) ve alkaline pH'inin $10,71 \pm 0,19$ olduğu saptanmıştır.^{2,4} Mohebbi ve ark.nın çalışmasında, CEM'in yüzey mikrosertliği farklı pH ortamlarında (asidik ortam, alkali ortam, deiyonize su, serum) araştırılmış ve 28 gün sonra asidik ortamdaki örnekler hariç diğer örneklerde yüzey mikrosertliğinde artış saptandığını rapor edilmiştir.¹⁸ Shahi ve ark., farklı karıştırma tekniklerinin CEM ve MTA'nın sertleşme süresi, çalışma süresi, boyutsal değişimi ve film kalınlığı üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada; ultrasonik karıştırma tekniği kullanıldığında, CEM simanın çalışma süresi önemli ölçüde azalmıştır. CEM ve MTA'nın sertleşme süreleri, elle karıştırmaya kıyasla ultrasonik karıştırma tekniği ve amalgamatör kullanıldığında önemli derecede kısalmıştır. Elle karıştırma tekniği ve amalgamatör kullanarak hazırlanan CEM simanın boyutsal değişimi, önemli bir fark olmaksızın büzülme biçimindedir. Bununla birlikte, ultrasonik karıştırma tekniği bu materyalin genleşmesine neden olmuştur.¹⁹

Reyhani ve ark.nın çalışmasında, CEM materyaline klorheksidin [chlorhexidine (CHX)] ve sodyum hipoklorit (NaOCl) eklenmesinin sertleşme zamanına etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; NaOCl eklenen grupta sertleşme süresi diğer iki gruba göre belirgin artış göstermiştir. CHX sertleşme süresini değiştirmemiştir.²⁰

Oskoe ve ark.nın çalışmasında, CEM ve MTA'nın makaslama bağlanma kuvvetleri karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmanın sonuçları, kullanılan adeziv türüne bakılmaksızın rezin modifiye cam iyonomer simanın makaslama bağlanma kuvvetinin CEM ve MTA'ya göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, MTA ve CEM materyallerinin makaslama bağlanma değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.²¹

Sobhnamayan ve ark.; asidik, nötral ve alkali pH ortamında CEM'in baskı dayanımını incelemişlerdir. En yüksek ve en düşük baskı dayanımı değerleri sırasıyla 9,4 ve 7,4 pH değerlerinde gözlenmiştir. Alkali ortam CEM simanın baskı dayanımını kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artmıştır. Asit ortam ise nötr ortama göre daha iyi sonuç vermiştir.²² Aynı araştırmacılar, asidik pH ve lidokain HCl'nin, CEM'in baskı dayanımına etkisini araştırdıkları çalışma sonucunda, pH ve zaman ne olursa olsun, lidokain grupları ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir.²³

Soheilipour ve ark.nın çalışmasında da Ca(OH)₂, CEM ve MTA'nın partikül boyutu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; parçacıkların dağılımının benzer olmadığı görülmüştür. CEM simanın en küçük partikül boyuta sahip olduğu bulunmuştur. CEM simandan bulunan küçük parçacıkların yüksek yüzdesinin, sızdırmazlık, sertleşme süresi ve film kalınlığı gibi istenilen özellikleri iyileştireceği düşünülmektedir.²⁴

BİYOUYUMLULUK

Biyoyumluluk; geleneksel olarak bir materyalin veya maddenin amaçlandığı gibi uygulandığında, uygun bir konak tepkisi gerçekleştirme kabiliyetini açıklamaktadır. Sitotoksosite, bir materyalin hücre yaşayabilirliğini etkileme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır.

Bu nedenle, sitotoksosite testleri; hücrelerin lizisinin, hücre büyümesinin inhibisyonunun ve test maddelerinin neden olduğu hücrelere diğer etkilerin belirlenmesinde kullanılan birincil biyoyumluluk testidir. Bu sitotoksiklik biyolojik uyumluluğun yalnızca tek bir yönünü tanımlamaktadır.²⁵ CEM'in biyoyumluluk özelliği, sertleşme sırasında kalsiyum iyonlarını salma özelliğine ve daha sonra HA kristalleri oluşturmak üzere kalsiyumun fosfor ile bağlanmasıyla ilişkilendirilmiştir.⁴ CEM materyali ile ilgili birçok sitotoksosite çalışması yapılmıştır.

HÜCRE KÜLTÜRÜ ÇALIŞMALARI

Asgary ve ark.nın çalışmasında, insan jinvial fibroblast [human gingival fibroblast (HGF)] hücrelerine MTA ve CEM materyalinin sitotoksik etkisi taramalı elektron mikroskopu [scanning electron microscope (SEM)] altında değerlendirilmiştir. HGF hücreleri, 24 saat sonra bir düzgün tek tabaka oluşturarak MTA ve CEM materyalinin yüzeyine yayılmış ve bağlanmıştır. Özellikle, HGF hücre morfolojisi yönünden MTA ve CEM grupları arasındaki bağlanma modelinde hiçbir farklılık gözlenmemiştir. HGF'lerin hem MTA hem de CEM simanına yanıtı karşılaştırılabilir bulunmuştur. Her ikisinin de bu in vitro çalışmanın sınırlamaları içinde etkin şekilde biyoyumlu oldukları gösterilmiştir. CEM simanı sitotoksik etkiler göstermemiştir, ve bunun da MTA'ya uygun bir alternatif olabileceği saptanmıştır.²⁶

Ghoddusi ve ark.nın çalışmasında, L929 fare fibroblastları üzerinde CEM ve MTA'nın sitotoksitesi araştırılmıştır. Test edilen iki materyal ile kontrol grubu arasında sitotoksosite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, her gruptaki farklı zaman aralıkları arasında ve farklı test materyali konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmıştır.²⁷

Mozayeni ve ark.nın yaptığı L929 fare fibroblastları üzerinde başka bir çalışmada da en düşük sitotoksosite MTA grubunu takiben CEM grubunda görülmüştür. CEM simanın iyi biyoyumluluk göstermesi ve ayrıca MTA'ya göre daha düşük maliyetli olması umut verici bir dental materyal olarak düşünülmektedir.¹⁴

Saberi ve ark., insan apikal papilla kök hücreleri üzerinde MTA, CEM, Biodentine ve Oktakalsiyum fosfatın (OCP) sitotoksik etkisini değerlendirdikleri bir in vitro çalışmada, 24, 48 ve 168 saat sonra test edilen biyomateryaller ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. CEM simanın sitotoksitesisi 24, 48 ve 168. saatlerde önemli ölçüde farklı değildir. CEM, incelenen materyaller arasından en az sitotoksikite göstermiştir.²⁸

SUBKUTANÖZ VE İNTRAOSSEÖZ İMPLANTASYON ÇALIŞMALARI

Tabarsi ve ark.nın yaptığı bir in vivo çalışmada; tavşanlarda MTA ve CEM'in cilt reaksiyonlarını histolojik olarak değerlendirilmiştir. Makroskobik değerlendirme sonuçlarında CEM ve MTA uygulanan eritematöz yüzeyler arasında anlamlı fark bulunmuştur. Histolojik değerlendirme sonuçlarına göre, en fazla inflamasyon MTA'da takiben CEM ve kontrol grubunda bulunmuştur. Sonuçlar, CEM materyalinin biyoyumluluk oranının MTA'dan daha yüksek olduğunu göstermiştir.^{29,30}

Parirokh ve ark.; gri MTA, beyaz MTA ve CEM materyallerinin subkutanöz dokuda verdiği yanıtı farklı zamanlarda (7, 30, 60. gün) karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; tüm materyallerde birleşik bağ dokusunda distrofik kalsifikasyon saptanmıştır. Sonuç olarak CEM ve MTA subkutan dokularda iyi tolere edilmiştir. Materyallere yanıt olarak oluşan kalsifikasyon; materyallerin osteokondüktif yeteneklerini ortaya çıkarmıştır.^{4,30,31}

Rahimi ve ark.nın yaptığı in vivo çalışmada, fare femurlarına MTA ve CEM materyali yerleştirerek 1, 4 ve 8 haftalık periyotlarda kemik oluşumu araştırılmıştır. 1, 4 ve 8 hafta sonrasında makrofaj, plazma hücreleri, lökositleri içeren inflamatuvar hücreler; CEM, MTA ve kontrol grubunda sırasıyla azalmış ve istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Aksine; yeni kemik oluşumu, CEM, MTA ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklar olmaksızın artmıştır. Sonuçlar, altın standart olarak MTA'nın biyolojik uyumluluğunu ve yeni bir endodontik biyomateryal olan CEM simanın MTA ile karşılaştırılabilir olduğunu desteklemektedir.^{4,32}

BÜYÜME FAKTÖRÜ VE GENETİK ÇALIŞMALARI

Genotoksikite testleri biyoyumluluk değerlendirmesinde özel önem taşımaktadır; çünkü kanserojenite açısından ciddi ve faydalı göstergeler olarak genel kabul görmüşlerdir.^{33,34} Genotoksikite tespiti için birçok farklı sistem geliştirilmiştir. Hayvan sistemleri insan metabolizmasını daha doğru bir şekilde yansıtabilir, ancak pahalı ve zaman alıcıdır.^{33,34} CEM materyali kullanılarak genetik ve büyüme faktörü ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Naghavi ve ark., L929 fare fibroblastları üzerinde CEM materyalinin genotoksik ve sitotoksik etkilerini; test edilen materyallerinin farklı konsantrasyonda (0 ile 1.000 µg/mL arasında) Komet ve MTT testi kullanarak MTA ile karşılaştırmışlardır. Sitotoksikite verileri, tam konsantrasyon (1.000 µg/mL) hariç tüm konsantrasyonlarda CEM ve MTA arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Genotoksik etkiler 15,6 ve 250 µg/mL konsantrasyonlarında CEM'de daha belirgin bulunmuştur. Bununla birlikte, 500 ve 1.000 µg/mL konsantrasyonlarında MTA'nınkinden daha düşük bulunmuştur. İki materyal grubunun sitotoksikite ve genotoksikite etkileri genellikle konsantrasyon arttıkça artmıştır. Bu çalışmanın koşulları altında CEM, sitotoksikite ve genotoksikite bakımından biyolojik olarak uyumlu bulunmuştur.³⁴

Asgary ve ark., MTA ve CEM'in dental pulpa kök hücrelerinin odontojenik farklılaşma sürecindeki sitokin salınımını ve gen ekspresyonuna etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, dental pulpa kök hücrelerinin MTA ve CEM üzerinde benzer şekilde yayılma/adezyon/proliferasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Dentin matriks proteini 1 ve dentin sialofosfoprotein genleri CEM ve MTA'da benzerdir. MTA grubunda diğer gruplara kıyasla daha fazla *TGF-β1* geni eksprese edilmiştir. Bununla birlikte, *FBF4* ve *BMP2* genlerinin ekspresyonu CEM grubunda belirgin olarak daha yüksektir. Test edilen tüm gruplarda BMP4 ekspresyonu CEM materyalinde MTA'ya kıyasla daha yüksektir. Buna göre MTA ve CEM, insan dental pulpa kök hücreleri osteo/odontojenik benzeri fenotip farklılaşmasını indükleyebilir iken, farklı gen ekspresyonlarını ve büyüme faktörü salınımını uyarılmaktadırlar.⁶

Ghasemi ve ark.nın yaptığı bir diğer çalışmada; CEM, MTA ve disodyum hidrojen fosfat eklenmiş MTA'nın BMP2 üretimine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; MTA ve CEM'in BMP2 üretimini uyarması açısından önemli farklılık olmamıştır. Bununla birlikte, MTA içine disodyum hidrojen fosfat eklenmesi, bu proteinin üretiminde azalışa sebep olmuştur.³⁵

NÖROLOJİK ETKİSİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Abbasipour ve ark., MTA ve CEM'in elektrofizyolojik bir yaklaşım kullanarak nöronal hücreler üzerindeki etkilerini bir bahçe salyangozu olan *Helix Aspersa*'daki F1 nöronal uyarılabilirliği üzerinde, hücre içi kayıt teknikleri kullanarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; her iki biyomateryalin analjezik ve rejeneratif etkileri olduğu bulunmuştur.^{4,36}

PERİRADİKÜLER DOKULARA ETKİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Normal periradiküler kompleks sement, periodontal ligament ve kemik gibi farklı dokulardan oluşmaktadır. Fonksiyonel periradiküler kompleksin rejenerasyonunu indüklemeye kabiliyeti, kök ucu dolgu materyalleri için uygun bir özellik olarak düşünülmektedir. İdeal olarak, herhangi bir kök ucu dolgu materyali; sadece yeni kemik değil, aynı zamanda periodontal ligament ve sementin oluşumunu sağlamalıdır.³⁷

Eghbal ve ark., bir vaka raporunda geniş furkasyon probleminde sahip olan molar dişi CEM materyali ile tamir etmişler ve 1 yıl izlem altına almışlardır. Bu çalışmanın 1 yıllık izlem sonuçlarında, klinik ve radyografik olarak herhangi bir hastalık bulgusuna rastlanmamış ve bu çalışmanın sonuçları CEM simanın sementojenik, osteojenik bir materyal olmakla birlikte; iyi tıkama özelliğine sahip olan ve geniş furkasyon perforasyon bölgesine tamir ve bariyer materyali olarak kullanılabilen bir materyal olduğu doğrulanmıştır.³⁸

Eghbal ve ark.nın CEM ile yaptıkları furkasyon tamiri ile ilgili başka bir vaka raporunda, 1 yıllık radyografik izleminin sonuçlarına göre; lezyonun tam olarak iyileştiği ve kemik dolumunun gerçekleştiği rapor edilmiştir.³⁹

Asgary ve ark., köpek dişlerinde periradiküler cerrahi sonrasında oluşan sert dokuyu analiz etmişler ve kullanılan CEM ve MTA materyallerinin yanıtlarını karşılaştırmışlardır. Periradiküler dokulardaki inflamasyon düzeyi ve genişliği arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sement formasyonunun, incelenen MTA ve CEM materyaline bitişik olduğu gözlemlenir iken; sementogenezis bütün örneklerde dentin yüzeyinde gözlemlenmiştir. Yeni oluşturulan eozinofilik sement; sementoblast ve periodontal ligamentin liflerin eklerini göstermiştir. Ek olarak hazırlanan bütün örneklerde yeni kemik formasyonları gözlemlenmiştir.^{4,37}

CEM simanının, sert doku oluşumunu uyarıcı biyolojik mekanizmasının sızdırmazlık kabiliyeti, biyouyumluluk, yüksek alkalinite, antibakteriyel etki, HA oluşumu ve dentine benzerlik gibi çeşitli özelliklerin sonucu olduğu düşünülmektedir.^{4,10,13,40,41}

ANTİBAKTERİYEL ETKİSİ

Birçok çalışmada, endodontide kullanılan çeşitli materyallerin antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. Asgary ve ark.; CEM, kalsiyum hidroksit, Portland simanı, gri MTA ve beyaz MTA'nın *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; Ca(OH)₂ ve CEM'in antibakteriyel etkinliği MTA ve Portland simanına göre daha iyi bulunmuştur.⁸

Zarrabi ve ark.; CEM, MTA ve Portland simanının *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, *E. faecalis*, *Actinomyces viscosus*, *E. coli* mikroorganizma türlerine karşı anti-mikrobiyal etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, bütün materyaller *E. faecalis* hariç diğer mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki göstermiştir. CEM simanı MTA ve Portland simanına göre daha geniş inhibisyon alanı oluşturmuştur. Antibakteriyel etki materyallerin konsantrasyonu ve etki süresi arttıkça artmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, CEM simanının antibakteriyel etkisinin olduğunu doğrulamıştır.⁴²

Razmi ve ark., dentin varlığında *E. faecalis*'e karşı CEM ve MTA'nın antibakteriyel etkisini araştırmışlardır. Bu in vitro çalışmanın koşulları altında, CEM simanı ve MTA'nın, *E. faecalis*'e karşı antibakteriyel etkilere sahip olduğu bulunmuştur. CEM veya MTA materyallerine eşit miktarda dentin tozu ilavesi, bakterilerin hızla ortadan kaldırılmasına neden olmuştur.⁴³

Kangorlou ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, CEM simanın ve MTA'nın *C. albicans*'a karşı antifungal etkisi araştırılmıştır. Bütün örneklerde 1 saat sonra mantar gelişimi gösterilmiş olmakla birlikte; materyaller 24 ve 48 saat sonra antifungal etki göstermişlerdir.⁴⁴

MİKROSIZINTI

Mikrosızıntı, dolgu materyallerinin sızdırmazlık yeteneklerini değerlendiren iyi belirlenmiş bir göstergedir. Mikrosızıntıyı ölçmek için farklı yöntemler kullanılabilir.⁴

Asgary ve ark., üç farklı ticari MTA ile CEM materyalinin sızdırmazlık yeteneğini karşılaştırmışlardır. CEM; diğer farklı MTA türlerine göre daha az mikrosızıntı göstermiştir, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.¹

Faramarzi ve ark., ProRoot MTA ile CEM materyallerinin mikrosızıntısını karşılaştırmışlar ve çalışmanın sonuçlarına göre, MTA ile CEM materyalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir.⁴⁵

Hasheminia ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, MTA ve CEM materyallerinin farklı ortamlarda (kuru, tükürük, kan kontaminasyonu) mikrosızıntısı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; MTA grubu en iyi kuru ortamda sızdırmazlık göstermesine rağmen, CEM kadar başarılı değildir. Tükürük ile kontamine olmuş CEM grupları, MTA gruplarına göre etkin bir sızdırmazlık sağlar iken; sızdırmazlıkları istatistiksel olarak kuru ve kanla kontamine olmuş ortamlarda benzer bulunmuştur.⁴⁶ Ghorbani ve ark., iki farklı ortamda [distile su ve fosfat tamponlu solüsyon "phosphate buffered saline (PBS)] CEM materyalinin sızdırmazlık yeteneğini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; CEM materyalinin mikrosızıntı-

tısı, PBS'de distile suya göre daha fazla bulunmuştur.⁴⁷

Yavari ve ark.; CEM, MTA, kompozit ve amalgamın polimikrobiyal mikrosızıntısını karşılaştırmışlar ve bu çalışmanın sonuçlarına göre; ortalama mikrosızıntı süresi açısından, MTA ve CEM grupları amalgam ve kompozit rezin grupları ile anlamlı fark göstermiş, koronal sızdırmazlık açısından CEM ve MTA'nın, amalgam ve kompozit rezinden daha etkili olduğu bulunmuştur.⁴⁸

Ramazani ve ark. bir in vitro çalışmada, süt molar dişlerde CEM, MTA, Biodentine materyallerinin bakteriyel sızıntılarını karşılaştırmışlar ve çalışma sonuçlarına göre MTA'nın, Biodentine ve CEM'e göre daha az bakteriyel sızıntı gösterdiğini, ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir.⁴⁹

Milani ve ark. rezeksiyon sonrasında kullanılan CEM ve MTA materyalinin mikrosızıntısını araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre CEM simanı; MTA'ya kıyasla daha az mikrosızıntı göstermiş, ancak bu durum anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, bu alternatif yöntemi değerlendirmek için daha ileri laboratuvar ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir.⁵⁰

KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

CEM, güçlü bir biyoseramik materyaldir. Pulpa kapaklaması, pulpotomi, kök ucu dolgu materyali, nekrotik pulpa ve açık apeksli dişler için apikal bariyer oluşumu, perforasyon tamiri ve apeksifikasyon gibi birçok klinik uygulama için MTA'ya bir alternatif olarak önerilmektedir.^{4,10-12,51}

VİTAL PULPA TEDAVİLERİ

CEM materyalini kullanarak çeşitli vital pulpa tedavileri kanıta dayalı olarak başarılı belgelenmiştir.^{4,52-55} Yakın tarihli bir kanıta dayalı incelemede; CEM simanın, süt molar dişlerin vital pulpa tedavileri için olduğu kadar, geri dönüşümlü/geri dönüşümsüz pulptli matür/immatur dişler için uygun bir endodontik materyal olduğu ortaya konmuştur.^{4,56}

Pulpa Kapaklaması

Ghajari ve ark., süt molar dişlerinde MTA ve CEM materyalleri ile direkt pulpa kuafajı yaparak materyalin klinik başarılarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; CEM grubundaki bir diş hariç, ağrı, apse, perküsyon hassasiyeti ve patolojik lüksasyon saptanmamıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da 6. ayda radyografik başarısızlık gözlenmemiştir.⁵² Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada, süt molar dişlerinde MTA ve CEM materyalleri ile direkt pulpa kuafajı yaparak materyallerin klinik başarılarını 20 aylık izleme karşılaştırmışlardır. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak; MTA ve CEM biyomateryalleri direkt pulpa kapaklaması tedavisi için benzer etkilere sahip olduklarından; CEM'in MTA için uygun bir alternatif olabileceği öngörülmüştür.⁵⁵

Torabzadeh ve ark., apikal periodontit teşhisi konan irreversibl pulpitli daimi molar dişe CEM materyali uygulayarak, indirekt pulpa kuafajı yapmış ve 1 yıl boyunca izlem altına almışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; pulpa vitalitesini devam ettirmiş, diş fonksiyonda kalmış; ağrı, hassasiyet, perküsyon duyarlılığı saptanmamıştır. Radyografik olarak periapikal lezyonun iyileşip kemik yapımı olduğu görülmüştür. Bu olumlu sonuçlar CEM uygulanarak yapılan vital pulpa tedavilerinin, genç hastalarda endodontik tedaviye kıyasla iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.⁵⁷ Asgary ve ark.'nın yaptığı başka bir vaka raporunda ise apikal periodontit teşhisi konan irreversibl pulpitli daimi molar dişe CEM materyali uygulanarak direkt pulpa kuafajı yapılmış, 3,10 ve 15 ay boyunca izlem altına alınmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; pulpa vitalitesini devam ettirmiş, diş fonksiyonda kalmış, ağrı, hassasiyet ve perküsyon duyarlılığı saptanmamıştır. Radyografik olarak periapikal lezyon iyileşip kemik dolumu görülmüştür ve periodontal ligament normal kalınlığına ulaşmıştır.⁵⁸

Haghgoo ve ark., ortodontik olarak çekilecek olan kanin dişlerine CEM materyali ve nano-hidroksiapatit (NHA) materyali ile direkt kuafaj yapıp, histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışma-

nın sonuçlarına göre; CEM simanı, sert doku formasyonu açısından direkt pulpa kuafajı ajanı olarak NHA'dan daha üstün bulunmuştur.⁵⁴

Asgary ve ark., köpek dişlerine uygulanan MTA, Ca(OH)₂ ve CEM'in pulpal yanıtlarını histolojik olarak değerlendirmişler ve SEM analizi yapılan tüm gruplarda dentin köprüsü oluşumunu gözlediklerini rapor etmişlerdir. Odontoblast benzeri hücreler oluşmuş ve yeni dentin köprüsü oluşturmak için kalkofirit yapılar kalsifiye olarak dens kollajen ağı oluşturmuştur. Bu in vivo çalışmanın sonuçlarına dayanarak, bu materyallerin, pulpa kapaklama ajanı olarak kullanıldığında altta bulunan pulpa dokusu üzerinde kalsifiye doku üretebildiğine karar verilmiştir. Ek olarak, CEM'in vital pulpa tedavisi sırasında direkt pulpa kapaklama materyali olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu görülmektedir.⁴¹ Asgary ve ark.'nın yaptığı başka bir benzer çalışmada da pulpa kuafajı tedavisinde de MTA ve CEM benzer yanıtlar verirken; bu yanıtlar Ca(OH)₂'den üstün bulunmuştur.¹⁰

Zarrabi ve ark., pulpa kapaklama materyali olarak kullanıldığında 2 ve 8 haftalık bir süre sonrasında MTA ve CEM'e karşı verilen pulpal yanıtı karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre, MTA ve CEM örneklerinde 2. haftaya göre 8. haftadaki dentin köprüsünün daha kalın ve inflamasyonun daha az olduğu görülmüştür. Sonuç olarak; MTA ve CEM, pulpa kapaklama tedavisinde benzer biyolojik uyumluluk ve kabul edilebilir yanıt göstermiş ve dentin köprü oluşumuna neden olmuştur.⁴⁰

Pulpotomi

Pulpotomi; diş ekstraksiyonunu önlemek ve çenelerde yer tutmak için ilgili süt molar dişleri kaybetmemek amacıyla yaygın kullanılan tedavilerden biridir.⁴

Tabarsi ve ark., farklı pulpotomi ajanlarının oluşturdukları pulpal yanıtları karşılaştırmışlardır. Kalsifiye köprü oluşumu, pulpa vitalitesi ve inflamasyon eksikliği gösteren kök kanal sayısı, MTA veya CEM materyallerinde Ca(OH)₂ ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.⁵⁹

Nosrat ve ark., MTA ve CEM materyali kullanarak immatür daimi 1. molar dişlerde pulpotomi işlemi yapmışlar ve 12 aylık izlem sonucunda bütün örneklerde kök oluşumunun devam ettiğini rapor etmişlerdir. Materyallerin başarıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.⁶⁰ Asgary ve ark., MTA ve CEM materyali kullanarak irreversible pulpitli daimi molar dişlerde yapılan pulpotominin postoperatif ağrı deneyimi ile klinik ve radyografik sonuçlarını karşılaştırmak için bir klinik araştırma yapmışlardır. Her iki grup arasındaki 7 gün boyunca kaydedilen postoperatif ağrı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Klinik ve radyografik olarak 12 aylık izlem sonrası başarı her iki grup arasında benzer bulunmuştur.⁶¹

Memarpour ve ark., CEM materyali kullanarak irreversible pulpitli daimi molar dişlerde yapılan pulpotominin klinik ve radyografik sonuçlarını karşılaştırmak için bir klinik araştırma yapmışlardır. Çalışmaya 42 çocuk katılmış olup, bir günlük tedaviden sonra çocukların %56'sı ağrının tamamen azaldığını bildirmiş ve 7 gün sonra %62'sinde aynı durum görülmüştür. Bununla birlikte, iki çocuk tedaviden 1 gün sonra artmış ağrı şikâyetinde bulunmuştur. Sonraki randevularda hiçbir çocuk ağrı bildirmemiş, sadece bir çocukta 6 ay sonra perküsyon hassasiyeti saptanmıştır. Pulpa kanal obliterasyonu radyolojik değerlendirmede en yaygın değişim olarak görülmüştür. Klinik ve radyografik başarı arasında anlamlı fark bulunamamıştır.³

Sabbagh ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada, irreversible pulpitli daimi molar dişe pulpotomi CEM materyali kullanarak uzun dönem başarıları araştırılmıştır. Elli aylık izlem sonucunda klinik olarak fonksiyonel ve asemptomatik bulunmuştur. Ayrıca; radyografik değerlendirmede, kök çevresinde tam kök gelişimi ve aynı zamanda normal periodontal ligament görülmüştür. CEM biyomateryalini kullanarak vital pulpa tedavisi ile elde edilen başarılı sonuç, bu yöntemin geri dönüşsüz pulpit ve periapikal hastalığı olan vital immatür daimi dişlerde olumlu sonuç verebileceğini düşündürmektedir.⁵

İrreversible pulpitli dişler genellikle kök kanal tedavisine tabi tutulmaktadır. Bu tedavi modeli vital pulpa dokusunu ortadan kaldırdığı ve diş yapısını zayıflattığı için genellikle dezavantajlı kabul edilmektedir. İrreversible pulpit için vital pulpa tedavisini öne süren nispeten yeni bir konsept ortaya çıkmıştır.⁶²

PERFORASYON UYGULAMALARI

Samiee ve ark., köpek dişlerinde furkal perforasyonu CEM ve MTA ile tamir ederek histolojik yanıtlarını karşılaştırmışlar ve çalışmanın sonuçlarına göre; iki grubun tüm örneklerinde sert doku oluşumu gözlemlemişlerdir. MTA ve CEM materyali, özellikle sement benzeri sert doku oluşumunu teşvik ederken, furkasyon perforasyon onarımında benzer olumlu sonuçlar vermiştir.⁵¹

Eghbal ve ark., geniş furkasyon problemine sahip olan molar dişi CEM materyali ile tedavi etmişler ve 1 yıllık izlem sonuçlarında klinik ve radyografik olarak herhangi bir hastalık bulgusuna rastlamadıklarını rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları, CEM simanın sementojenik ve osteojenik bir materyal olmakla birlikte, iyi tıkama özelliğine sahip olan ve geniş furkasyon perforasyon bölgesine tamir ve bariyer materyali olarak kullanılabilen bir materyal olduğu doğrulanmıştır.³⁸

REZORPSİYON UYGULAMALARI

Kheirieh ve ark., ortodontik tedavi sırasında eksternal kök rezorpsiyonu görülen dişte CEM siman kullanmışlar ve 6 ile 12 aylık kontrollerde herhangi bir ağrı, apse, hassasiyet, mobilite ve inflamasyona rastlamamışlardır. Aynı zamanda, periapikal radyografilerde yeni kemik oluşumu ile periapikal lezyonun iyileştiğini görmüşlerdir.⁶³ Eksternal kök rezorpsiyonu ile ilgili Asgary ve ark.nın CEM materyalini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, 3, 6, 12, 24 ve 40 aylık süreç boyunca klinik ve radyografik olarak izlem yapılmış; tedavi edilen dişlerin normal mobiliteye sahip olduğu, rezorpsiyonun durduğu, rezorbe boşlukların yeni kemik formasyonu ile dolduğu ve periapikal radyolüsensinin iyileştiği görülmüştür.⁷ Asgary ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada; periodontal ligamenti genişlemiş, dar bir periapikal lezyona sahip olan sempto-

matik molar dişe CEM ile direkt kuafaj yapılmış, 3, 10 ve 15 aylık izlem muayeneleri gerçekleştirilmiştir. İzlem muayenelerinde tedavi edilen dişte soğuk testine normal yanıt alınmış, hassasiyet ve perküsyon bulguları gözlenmemiş, periodontal aralık normal genişliğine dönmüş ve periapikal lezyon iyileşmiştir.⁵⁸

APEKSOGENEZİS VE APEKSİFİKASYON UYGULAMALARI

Nosrat ve ark.nın yaptığı bir vaka raporunda, CEM materyali apeksogenezis tedavisinde kullanılmış ve 12 aylık izlem sonucunda klinik ve radyografik muayenede dişin fonksiyonda kaldığı, kök gelişiminin tamamlandığı ve apeksin oluştuğu gösterilmiştir. Kuafaj materyalinin altında kalsifiye köprü oluşmuş ve endodontik tedaviye gerek kalmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, apeksogenezis için CEM materyali kullanılabileceği öngörülmektedir.⁶⁴ Asgary ve ark., başka bir çalışmada da apeksifikasyon tedavisinde CEM materyali kullanmışlar ve 3 yıllık izlem sonucunda periapikal lezyonun iyileştiğini, periodontal ligament oluştuğunu rapor etmişlerdir. CEM, apeksifikasyon tedavisinde ve rejeneratif işlemlerde kullanılabilmektedir.⁶⁵

KÖK UCU UYGULAMALARI

Asgary ve ark., köpek dişlerinde periradiküler cerrahi sonrasında oluşan sert dokuyu analiz etmişler ve kullanılan CEM ve MTA materyallerinin yanıtlarını karşılaştırmışlardır. Periradiküler dokular-daki inflamasyon konsantrasyonu ve genişliği arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sement formasyonunun, incelenen MTA ve CEM materyaline bitişik olduğu gözlemlenir iken; sementogenezis bütün örneklerde dentin yüzeyinde gözlemlenmiş ve hazırlanan bütün örneklerde yeni kemik formasyonları saptanmıştır.^{4,37} Asgary ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada da 14 daimi insan dişinde periradiküler cerrahiden sonra CEM materyali kul-

lanılmış ve 18 ay izlem altına alınmıştır. Çalışma sonunda 13 dişte (%93 başarı) periradiküler lezyon iyileşmiş, periodontal ligament ve lamina dura yeniden oluşmuş, dahası dişler herhangi bir semptom göstermemişlerdir. Bu prospektif çalışma CEM'in kök-ucu dolgu biyomateryali olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.⁶⁶

SONUÇ

CEM simanı; MTA'ya benzer klinik kullanım, biyouyumluluk, MTA'dan daha kısa sürede sertleşme ve daha ucuz olma gibi özelliklere sahiptir. Siman, sert doku oluşumunu indükler, antibakteriyel etkiye sahiptir ve mikroorganizmaların girişine karşı etkili bir sızdırmazlık gösterir. CEM simanının klinik kullanımı (kuafaj, pulpotomi, perforasyon, rezorpsiyon tedavisi) MTA ile benzer sonuçlar göstermektedir. Bununla birlikte, çeşitli klinik uygulamalarda CEM'in etkisini değerlendirmek ve diğer materyallere kıyasla etkinliğini doğrulamak amacıyla daha fazla klinik çalışmaya ve kanıta gereksinim duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır

KAYNAKLAR

1. 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):101-5.
2. Asgary S, Shahabi S, Jafarzadeh T, Amini S, Kheirieh S. The properties of a new endodontic material. *J Endod.* 2008;34(8):990-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Memarpour M, Fijan S, Asgary S, Keikhaee M. Calcium-enriched mixture pulpotomy of primary molar teeth with irreversible pulpitis. A clinical study. *Open Dent J.* 2016;10:43-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Utneja S, Nawal RR, Talwar S, Verma M. Current perspectives of bio-ceramic technology in endodontics: calcium enriched mixture cement-review of its composition, properties and applications. *Restor Dent Endod.* 2015;40(1):1-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Sabbagh S, Sarraf Shirazi A, Eghbal MJ. Vital pulp therapy of a symptomatic immature permanent molar with long-term success. *Iran Endod J.* 2016;11(4):347-9.
6. Asgary S, Nazarian H, Khojasteh A, Shokouhinejad N. Gene expression and cytokine release during odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells induced by 2 endodontic biomaterials. *J Endod.* 2014;40(3):387-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Asgary S, Nosrat A, Seifi A. Management of inflammatory external root resorption by using calcium-enriched mixture cement: a case report. *J Endod.* 2011;37(3):411-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Asgary S, Kamrani FA. Antibacterial effects of five different root canal sealing materials. *J Oral Sci.* 2008;50(4):469-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. 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):706-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. 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):609-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Asgary S, Ehsani S. Permanent molar pulpotomy with a new endodontic cement: a case series. *J Conserv Dent.* 2009;12(1):31-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Asgary S, Ahmadyar M. One-visit endodontic retreatment of combined external/internal root resorption using a calcium-enriched mixture. *Gen Dent.* 2011;60(4):e244-8.
13. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M, Ghoddsi J. Effect of two storage solutions on surface topography of two root-end fillings. *Aust Endod J.* 2009;35(3):147-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. 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(2):70-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. 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(2):243-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Amini Ghazvini S, Abdo Tabrizi M, Kobarfard F, Akbarzadeh Baghban A, Asgary S. Ion release and pH of a new endodontic cement, MTA and Portland cement. *Iran Endod J.* 2009;4(2):74-8.
17. Shetty N, Kundabala M. Biominerals in restorative dentistry. *Journal of Interdisciplinary Dentistry.* 2013;3(2):64-70. [[Crossref](#)]
18. Mohebbi P, Asgary S. Effect of pH on physical properties of two endodontic biomaterials. *J Conserv Dent.* 2016;19(3):212-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Shahi S, Ghasemi N, Rahimi S, Yavari H, Janani M, Mokhrari H, et al. The effect of different mixing methods on working time, setting time, dimensional changes and film thickness of mineral trioxide aggregate and calcium-enriched mixture. *Iran Endod J.* 2015;10(4):248-51.
20. Frough Reyhani M, Ghasemi N, Shakouie S, Rahimi S, Salem Milani A, Ranjbar B. Effects of chlorhexidine and sodium hypochlorite on the setting time of calcium-enriched mixture cement. *Iran Endod J.* 2015;10(3):162-4.
21. Savadi Oskoe S, Bahari M, Kimyai S, Motahhari P, Eghbal MJ, Asgary S. Shear bond strength of calcium enriched mixture cement and mineral trioxide aggregate to composite resin with two different adhesive systems. *J Dent (Tehran).* 2014;11(6):665-71.
22. Sobhnamayan F, Sahebi S, Alborzi A, Ghorbani S, Shojaaee NS. Effect of different pH values on the compressive strength of calcium-enriched mixture cement. *Iran Endod J.* 2015;10(1):26-9.
23. Sobhnamayan F, Adl A, Farzaneh Z, Shojaaee NS. Effect of pH and lidocaine on the compressive strength of calcium enriched mixture cement. *J Dent Biomater.* 2015;2(4):118-23.
24. Soheilipour E, Kheirieh S, Madani M, Akbarzadeh Baghban A, Asgary S. Particle size of a new endodontic cement compared to Root MTA and calcium hydroxide. *Iran Endod J.* 2009;4(3):112-6.
25. Shen Y, Peng B, Yang Y, Ma J, Haapasalo M. What do different tests tell about the mechanical and biological properties of bioceramic materials? *Endodontic Topics.* 2015;32(1):47-85. [[Crossref](#)]
26. 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):51-4.
27. Ghoddsi J, Tavakkol Afshari J, Donyavi Z, Brook A, Disfani R, Esmaeelzadeh M. Cytotoxic effect of a new endodontic cement and mineral trioxide aggregate on L929 line culture. *Iran Endod J.* 2008;3(2):17-23.
28. 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.
29. Tabarsi B, Pourghasem M, Moghaddamnia A, Shokravi M, Ehsani M, Ahmadyar M, et al. Comparison of skin test reactivity of two endodontic biomaterials in rabbits. *Pak J Biol Sci.* 2012;15(5):250-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Torabinejad M. *Mineral Trioxide Aggregate: Properties and Clinical Applications.* 1st ed. Chichester, West Sussex, UK; Ames, Iowa: John Wiley & Sons; 2014. p.360. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
31. Parirokh M, Mirsoltani B, Raouf M, Tabrizchi H, Haghdoost AA. Comparative study of subcutaneous tissue responses to a novel root-end filling material and white and grey mineral trioxide aggregate. *Int Endod J.* 2011;44(4):283-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Rahimi S, Mokhtari H, Shahi S, Kazemi A, Asgary S, Eghbal MJ, et al. Osseous reaction to implantation of two endodontic cements: mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium enriched mixture (CEM). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(5):e907-11. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
33. Ribeiro DA, Matsumoto MA, Duarte MAH, Marques MEA, Salvadori DMF. In vitro biocompatibility tests of two commercial types of mineral trioxide aggregate. *Braz Oral Res.* 2005;19(3):183-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Naghavi N, Ghoddsi J, Sadeghnia HR, Asadpour E, Asgary S. Genotoxicity and cytotoxicity of mineral trioxide aggregate and calcium enriched mixture cements on L929 mouse fibroblast cells. *Dent Mater J.* 2014;33(1):64-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Ghasemi N, Rahimi S, Lotfi M, Solaimanirad J, Shahi S, Shafaie H, et al. Effect of mineral trioxide aggregate, calcium enriched mixture and mineral trioxide aggregate with disodium hydrogen phosphate on BMP-2 production. *Iran Endod J.* 2014;9(3):220-4.

36. Abbasipour F, Akheshteh V, Rastqar A, Khalilkhani H, Asgary S, Janahmadi M. Comparing the effects of mineral trioxide aggregate and calcium enriched mixture on neuronal cells using an electrophysiological approach. *Iran Endod J.* 2012;7(2):79-87.
37. Asgary S, Eghbal MJ, Ehsani S. Periradicular regeneration after endodontic surgery with calcium-enriched mixture cement in dogs. *J Endod.* 2010;36(5):837-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Eghbal MJ, Fazlyab M, Asgary S. Repair of an extensive furcation perforation with CEM cement: a case study. *Iran Endod J.* 2014;9(1):79-82.
39. Eghbal MJ, Fazlyab M, Asgary S. Repair of a strip perforation with calcium-enriched mixture cement: a case report. *Iran Endod J.* 2014;9(3):225-8.
40. Zarrabi MH, Javid M, Jafarian AH, Joushan B. Histologic assessment of human pulp response to capping with mineral trioxide aggregate and a novel endodontic cement. *J Endod.* 2010;36(11):1778-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Ghodussi J. SEM evaluation of pulp reaction to different pulp capping materials in dog's teeth. *Iran Endod J.* 2006;1(4):117-23.
42. Hasan Zarrabi M, Javid M, Naderinasab M, Gharechahi M. Comparative evaluation of antimicrobial activity of three cements: new endodontic cement (NEC), mineral trioxide aggregate (MTA) and Portland. *J Oral Sci.* 2009;51(3):437-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Razmi H, Aminsobhani M, Bolhari B, Shamshirgar F, Shahsavani S, Shamshiri AR. Calcium enriched mixture and mineral trioxide aggregate activities against *Enterococcus Faecalis* in presence of dentin. *Iran Endod J.* 2013;8(4):191-6.
44. Kangarlou A, Sofiabadi S, Yadegari Z, Asgary S. Antifungal effect of calcium enriched mixture cement against *Candida albicans*. *Iran Endod J.* 2009;4(3):101-5.
45. Faramarzi F, Vossoghi M, Shams B, Vossoghi M. Comparison of pro root mineral trioxide aggregate and calcium enriched mixture cement microleakage as root end filling material: an in vitro analysis of dye penetration. *Avicenna J Dent Res.* 2015;7(2):e25127. [[Crossref](#)]
46. Hashemini M, Nejad SL, Asgary S. Sealing ability of MTA and CEM cement as root-end fillings of human teeth in dry, saliva or blood-contaminated conditions. *Iran Endod J.* 2010;5(4):151-6.
47. Ghorbani Z, Kheirieh S, Shadman B, Eghbal MJ, Asgary S. Microleakage of CEM cement in two different media. *Iran Endod J.* 2009;4(3):87-90.
48. Yavari HR, Samiei M, Shahi S, Aghazadeh M, Jafari F, Abdolrahimi M, et al. Microleakage comparison of four dental materials as intra-orifice barriers in endodontically treated teeth. *Iran Endod J.* 2012;7(1):25-30.
49. Ramazani N, Sadeghi P. Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate, calcium-enriched mixture and biodentine as furcation perforation repair materials in primary molars. *Iran Endod J.* 2016;11(3):214-8.
50. Milani AS, Shakouie S, Borna Z, Sighari Deljavan A, Asghari Jafarabadi M, Pournaghi Azar F. Evaluating the effect of resection on the sealing ability of MTA and CEM cement. *Iran Endod J.* 2012;7(3):134-8.
51. Samiee M, Eghbal MJ, Parirokh M, Abbas FM, Asgary S. Repair of furcal perforation using a new endodontic cement. *Clin Oral Investig.* 2010;14(6):653-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Fallahinejad Ghajari M, Asgharian Jeedi T, Iri S, Asgary S. Direct pulp-capping with calcium enriched mixture in primary molar teeth: a randomized clinical trial. *Iran Endod J.* 2010;5(1):27-30.
53. Asgary S, Eghbal MJ, Fazlyab M, Baghban AA, Ghodussi J. Five-year results of vital pulp therapy in permanent molars with irreversible pulpitis: a non-inferiority multicenter randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2015;19(2):335-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Haghgoo R, Asgary S, Mashadi Abbas F, Montazeri Hedeshi R. Nano-hydroxyapatite and calcium-enriched mixture for pulp capping of sound primary teeth: a randomized clinical trial. *Iran Endod J.* 2015;10(2):107-11.
55. Fallahinejad Ghajari M, Asgharian Jeedi T, Iri S, Asgary S. Treatment outcomes of primary molars direct pulp capping after 20 months: a randomized controlled trial. *Iran Endod J.* 2013;8(4):149-52.
56. Asgary S, Ahmadyar M. Vital pulp therapy using calcium-enriched mixture: an evidence-based review. *J Conserv Dent.* 2013;16(2):92-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Torabzadeh H, Asgary S. Indirect pulp therapy in a symptomatic mature molar using calcium enriched mixture cement. *J Conserv Dent.* 2013;16(1):83-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Asgary S, Nosrat A, Homayounfar N. Periapical healing after direct pulp capping with calcium-enriched mixture cement: a case report. *Oper Dent.* 2012;37(6):571-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Tabarsi B, Parirokh M, Eghbal MJ, Haghdoost AA, Torabzadeh H, Asgary S. A comparative study of dental pulp response to several pulpotomy agents. *Int Endod J.* 2010;43(7):565-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Pulpotomy in caries-exposed immature permanent molars using calcium-enriched mixture cement or mineral trioxide aggregate: a randomized clinical trial. *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(1):56-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Asgary S, Eghbal MJ. Treatment outcomes of pulpotomy in permanent molars with irreversible pulpitis using biomaterials: a multicenter randomized controlled trial. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(1):130-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Yazdani S, Jadidifard MP, Tahani B, Kazemian A, Dianat O, Alim Marvasti L. Health technology assessment of CEM pulpotomy in permanent molars with irreversible pulpitis. *Iran Endod J.* 2014;9(1):23-9.
63. Kheirieh S, Fazlyab M, Torabzadeh H, Eghbal MJ. Extraoral retrograde root canal filling of an orthodontic-induced external root resorption using CEM cement. *Iran Endod J.* 2014;9(2):149-52.
64. Nosrat A, Asgary S. Apexogenesis treatment with a new endodontic cement: a case report. *J Endod.* 2010;36(5):912-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Asgary S, Fazlyab M, Nosrat A. Regenerative endodontic treatment versus apical plug in immature teeth: three-year follow-up. *J Clin Pediatr Dent.* 2016;40(5):356-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Asgary S, Ehsani S. Periradicular surgery of human permanent teeth with calcium-enriched mixture cement. *Iran Endod J.* 2013;8(3):140-4.