

Juurihoidossa käytettävien sealereiden sytotoksiset, antimikrobiaaliset ja tekniset ominaisuudet

Ella Virtamo

Hammaslääketieteen kandidaatti

Helsinki 14.4.2021

Tutkielma

ella.virtamo@helsinki.fi

Ohjaaja: EHL, HLT Päivi Siukosaari

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Hammaslääketieteen laitos	
Tekijä – Författare – Author Ella Virtamo			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Juurihoidossa käytettävien sealereiden sytotoksiset, antimikrobiaaliset ja tekniset ominaisuudet			
Oppiaine – Läroämne – Subject Kariologia ja endodontia			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävät opinnot	Aika – Datum – Month and year 14.4.2021	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 25	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Juurihoidon tavoitteena on juurikanavien infektion eliminaatio sekä mikro-organismien ja kudosten pääsyn esto juurikanaviin. Tämä saavutetaan kemomekaanisella preparoinnilla ja juurikanavien tiiviillä täytöllä. Nykyään käytetään yleisimmin täyttömateriaaleina guttaperkkanastojen ja endodonttisen sealerin yhdistelmää. Sealerin päätehtävänä on täyttää guttaperkkanastojen ja dentiiniseinämän välille jäävät aukot sekä guttaperkkanastojen välille jäävä tila.</p> <p>Koska sealerit voivat joutua periaapikaalisten kudosten kanssa kosketuksiin, sealereiden tulisi olla mahdollisimman kudosturvallisia. Tämän lisäksi olisi toivottavaa, että sealerit olisivat antimikrobiaalisia, mahdollisimman vähän kudostenesteisiin liukenevia, tarpeeksi radio-opaakkeja näkymään röntgenkuvissa ja mahdollisimman helppokäyttöisiä.</p> <p>Tämän tutkielman tavoitteena on vertailla markkinoilla olevien sealereiden sytotoksisuuksia, teknisiä ominaisuuksia ja käyttöön liittyviä tekijöitä. Tarkoituksena on selvittää sealereiden vaikutusta lähikudoksiin kemiallisella tasolla sekä käydä läpi eri sealertyyppien koostumuksia.</p> <p>Tutkielma on toteutettu kirjallisuuskatsauksena. Aineistona käytetyt review-artikkelit ovat haettu PubMedistä hakusanoilla ”root canal sealer cytotoxic zinc oxide eugenol”, ”root canal sealer cytotoxic epoxy resin”, ” root canal sealer cytotoxic calcium hydroxide”, ” root canal sealer cytotoxic methacrylate”, ” root canal sealer cytotoxic mta” ja ” root canal sealer cytotoxic silicone”. Käytetyt artikkelit on julkaistu 2000-luvulla. Tutkielmassa on huomioitu vain ihmisluilla tehdyt tutkimukset ja käsitellään vain markkinoilla jo olevia sealereita, ei kehitteillä olevia. Tutkielmassa on käytetty lähteenä myös Textbook of Endodontologyä (Bergenholtz, Hørsted-Bindsley, Reit, 2009).</p> <p>(190 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Root canal sealer cytotoxic			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Terkko ja Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällysluettelo

1. Johdanto	1
2. Tutkielman tavoite	1
3. Aineisto ja menetelmät.....	2
4. Juurentäyttö käyttäen guttaperkkaa ja sealeriä	3
4.1 Single cone- tekniikka ja lateraalikondensaatio.....	3
4.2 Lämmitetty guttaperkka.....	4
4.2.1 Lämminlateraalikondensaatio.....	4
4.2.2 Lämminvertikaalikondensaatio	4
4.3 Core carrier tekniikka	4
5. Sealereiden toivotut ominaisuudet	6
6. Sealereiden yleisimmät koostumukset ja tekniset ominaisuudet	8
6.1 Epoksiresiinisealerit	8
6.2 Mineraaltrioksidiaagregaatti (MTA) – pohjaiset sealerit.....	8
6.3 Kalsiumhydroksidisealerit	9
6.4 Sinkki-eugenolisealerit	10
6.5 Metakrylaattipohjaiset sealerit	11
6.6 Silikonisealerit	12
7. Sealereiden sytotoksisuus ja antimikrobiaaliset ominaisuudet	13
7.1 Epoksiresiinisealereiden vaikutukset ihmisoluihin ja antimikrobiaaliset ominaisuudet	13
7.2 Mineraaltrioksidiaagregaatti (MTA)- pohjaisten sealereiden vaikutukset ihmisoluihin ja antimikrobiaaliset ominaisuudet.....	14
7.3 Kalsiumhydroksidisealereiden vaikutukset ihmisoluihin ja antimikrobiaaliset ominaisuudet.....	14
7.4 Sinkki-eugenolisealereiden vaikutukset ihmisoluihin ja antimikrobiaaliset ominaisuudet.....	15
7.5 Metakrylaattisealereiden vaikutukset ihmisoluihin ja antimikrobiaaliset ominaisuudet.....	16
7.6 Silikonisealereiden vaikutukset ihmisoluihin ja antimikrobiaaliset ominaisuudet.....	17
8. Pohdinta	17
9. Lähteet	19

1 Johdanto

Juurihoidon tavoitteena on juurikanavien infektion eliminaatio ja estää mikro-organismien ja kudosten pääsy apikaalisesti tai koronaalisesti juurikanaviin juurikanavien tiiviillä täytöllä [1]. Juurikanavien tiivis täyttö juurikanavien kemomekaanisen preparoinnin jälkeen on kriittistä juurihoidon onnistumisen kannalta [2]. Nykyään käytetään yleisimmin täyttömateriaaleina guttaperkkanastojen ja endodonttisen sealerin yhdistelmää. Sealerin päätehtävänä on täyttää guttaperkkanastojen ja dentiiniseinämän välille jäävät aukot sekä guttaperkkanastojen välille jäävä tila [1]. Nykykäsityksen mukaan sealerin tulisi myös edistää parodontaaliligamentin regeneraatiota [3] ja estää antimikrobiaalisilla ominaisuuksillaan bakteerien uudiskolonisaatio juurikanaviin. Sealerit eivät saisi liueta kudosten sisään [4]. Juurihoidon onnistumisen yksi indikaattori on periapikaalisen inflammaation vähentyminen. On kuitenkin huomattu, että osa sealereista vapauttaa kemikaaleja, joilla on negatiivinen vaikutus periapikaalisten solujen proliferaatioon [5], toisin sanoen osa sealereista hidastaa periapikaalista paranemista. Erityisesti sealereiden joutuessa kosketuksiin periapikaalisten kudosten kanssa pitkiksi ajoiksi, voivat sealerit aiheuttaa kudosaärsytystä ja vaikeuttaa paranemista [6].

Myös sealereiden tekniset ominaisuudet vaikuttavat juurihoidon tulokseen.

Dentiinitubulusten, lateraalikanavien ja ylimääräisten apexien kautta juurikanavaan voi päästä kudosten nestettä [7]. Mikäli sealerilla on helposti liukenevaa, kudosten neste liuottaa sealerin jättäen juurikanavaan tyhjää tilaa mikro-organismeille ja lisää periapikaalista ärsytystä sealereiden kemikaalien päästessä juurikanavien ulkopuolelle.

Mitä helpompikäyttöisiä sealerit ovat, sitä todennäköisemmin hammaslääkärien on helppo käyttää niitä tarkoituksenmukaisesti ja sitä todennäköisemmin sealereiden käyttöön liittyviltä komplikaatioilta voidaan välttyä.

2 Tutkielman tavoite

Tämän tutkielman tavoitteena on vertailla markkinoilla olevien sealereiden syyntoksisuuksia, teknisiä ominaisuuksia ja käyttöön liittyviä tekijöitä. Tarkoituksena on

selventää sealereiden vaikutusta lähikudoksiin kemiallisella tasolla sekä käydä läpi eri sealertyyppien koostumuksia.

Tutkielman alkaa sillä, että käydään läpi juurentäyttötapoja käyttäen sealeria ja guttaperkkaa. Tämän jälkeen käydään läpi yleisimpiä markkinoilla olevia sealereita, niiden koostumuksia ja vaikutustapoja kemiallisella tasolla. Tutkielma jatkuu sealereiden biologisiin ominaisuuksiin perehtymällä sealereiden sytotoksisuuteen ja antimikrobiaalisiin ominaisuuksiin.

3 Aineisto ja menetelmät

Tutkielma toteutetaan kirjallisuuskatsauksena. Aineistona käytetyt review-artikkelit ovat haettu PubMedistä hakusanoilla ”root canal sealer cytotoxic zinc oxide eugenol” (37 artikkelia), ”root canal sealer cytotoxic epoxy resin” (52 artikkelia), ” root canal sealer cytotoxic calcium hydroxide” (24 artikkelia), ” root canal sealer cytotoxic methacrylate” (11 artikkelia), ” root canal sealer cytotoxic mta” (25 artikkelia) ja ” root canal sealer cytotoxic silicone” (7 artikkelia). Näistä valikoitui 54 artikkelia, joita on käytetty kirjallisuuskatsauksessa. Kirjallisuuskatsauksessa ei ole käytetty sellaisia artikkelita, joista oli saatavilla PubMedissä vain tiivistelmät. Myös täysin ristiriidassa muihin tutkimustuloksiin olevat artikkelit on jätetty pois kirjallisuuskatsauksesta. Käytetyt artikkelit on julkaistu 2000-luvulla. Artikkelien haku on tehty toukokuussa 2020. Tutkielmassa on huomioitu vain ihmissoluilla tehdyt tutkimukset ja käsitellään vain markkinoilla jo olevia sealereitä, ei kehitteillä olevia. Sealereiden teknisiin ominaisuuksiin liittyvä tieto on peräisin kirjasta *Textbook of Endodontology* (Bergenholtz, Hørsted-Bindsley, Reit, 2009), lukuunottamatta MTA-pohjaisia sealereitä, joiden teknisiin ominaisuuksiin liittyvä tieto on kyseisten sealereiden valmistajien nettisivuilta. Myös juurentäyttöön liittyvien tekniikoiden teoria on peräisin *Textbook of Endodontology*stä.

4 Juurentäyttö käyttäen guttaperkkaa ja sealeria

Guttaperkkanastoja voidaan käyttää juurentäytössä kahdella tavalla: kiinteänä tai lämmitettynä. Kiinteä guttaperkka ei itsessään kiinnity dentiiniin ja lämmitetty guttaperkka puolestaan kutistuu viilentyessään. Tästä syystä kumpaa tahansa metodia käytetäänkään, guttaperkan kanssa tulee käyttää aina sealeria.

4.1 Single cone-tekniikka ja lateraalikondensaatio

Kiinteiden guttaperkkanastojen käyttö jakautuu yhden nastan (single cone) tekniikkaan ja lateraalikondensaatioon. Yhden nastan tekniikassa preparoituun juurikanavaan sovitetaan yksi iso guttaperkkanasta. Kun nastan kooksi on valittu sellainen nasta, joka istuu kanavaan tiiviisti, nastan päälle sivellään kerros sealeria ja asetetaan sealerin päällystämä guttaperkkanasta juurikanavaan.

Lateraalikondensaatioissa juurikanavaan sovitetaan päänasta, joka istuu juurikanavassa napakasti. Napakkuus testataan vetämällä päänastaa hieman ulos kanavasta; jos nasta ei lähde helposti liikkumaan ja aiheuttaa ns. tug backing, se on tarpeeksi hyvin istuva kanavaan. Aluksi päänasta ja sealer asetetaan kanavaan. Tämän jälkeen päänastan ja juurikanavan seinämien välille tehdään tilaa paksua juurikanavaneulaa muistuttavalla spreaderilla ja tähän tilaan työnnetään sealerilla päällystetty päänastan verrattuna pienikokoinen tiivistysnasta. Spreaderilla jatketaan tilan tekoa, kunnes se ei enää uppoa kanavaan ollenkaan. Ylimääräinen guttaperkka poistetaan juurikanavan suulta lämmitetyllä juurikanavatäppäimellä. Lopuksi täyte tiivistetään vielä vertikaalisuunnassa lämmittämättömällä juurikanavatäppäimellä [3].

Yhden nastan tekniikka on helppo ja nopea toteuttaa ja siinä on helppo säilyttää preparointipituus. Se ei kuitenkaan ole paras tekniikka tiiviin täytteen tekemiseen ja usein 2-3 mm apexista jää täyttämättä. Tämä tekniikka vaatii myös runsasta sealerin käyttöä, mikä altistaa sealerista johtuville ongelmille, kuten sealerin liukenemiselle.

Lateraalikondensaatioissa taas sealer määrät jäävät suhteellisen vähäisiksi.

Lateraalikondensaatiolla saavutetaan usein myös tiivis juurentäyte ja tätä tekniikkaa

käytettäessä on helppo monitoroida juurikanavan pituutta ja siten välttää ylitäyttö. Lateraalikondensaatio vie kuitenkin paljon aikaa ja se altistaa juuren halkeamisille [3].

4.2 Lämmitetty guttaperkka

Guttaperkkaa voi käyttää myös lämmitettynä, jolloin se muodostaa homogeenisen massan juurikanavaan. Tämä massa on tiiviimpää, kuin millään kiinteällä guttaperkalla saavutettu täyte.

4.2.1 Lämminlateraalikondensaatio

Lämminlateraalikondensaatiossa päänastan asettamisen jälkeen kanavaan viedään lämmitetty spreader. Tämä lämmittää guttaperkkaa ja saa sen taipumaan paremmin kuin kylmä spreader. Lämpimän spreaderin jälkeen kanavaan viedään kylmä spreader tekemään tilaa tiivistysnastalle. Tällä tekniikalla saadaan aikaan tiiviimpi guttaperkkamassa, kuin perinteisellä lateraalikondensaatiolla, mutta tämäkin tekniikka vie aikaa, eikä siinä pystytä seuraamaan täyteen pituutta yhtä hyvin. Kuten kaikissa muissakin lämpöä käyttävissä tekniikoissa, lämpö voi ärsyttää tai vahingoittaa parodontiumia [3].

4.2.2 Lämminvertikaalikondensaatio

Lämminvertikaalikondensaatiossa juurikanavaan valitaan päänasta, joka on väljä juurikanavan keski- ja koronaaliosista, mutta sopii hyvin apexiin. Guttaperkkanastan apikaalisesta kärjestä katkaistaan 0,5-1,0 mm pois, jotta lämmitetty guttaperkka ei päätyisi ulos apeksista. Sealerilla päällystetty päänasta asetetaan juurikanavaan ja nasta katkaistaan aluksi juurikanavan suulle. Tämän jälkeen lämmin katkaisukärki työnnetään

päänastaan 1-2 mm päähän preparointipituudesta. Kärjen lämmitys laitetaan pois päältä ja odotetaan noin 10 sekuntia kuitenkin luoden painetta apikaalialueelle. Tämän jälkeen kärkeä lämmitetään 1 sekuntin ajan uudelleen, mikä jälkeen katkaisukärki ja sen mukana päänastan koronaalinen osa nostetaan pois juurikanavasta. Loppu juurikanava täytetään niin, että juurikanavan seinälle levitetään ohut kerros sealeriä ja juurikanavaan pursotetaan ns. back fill kärjellä lämmitettyä guttaperkkaa tarvittaessa useammassa kerroksessa.

Lämminvertikaalikondesaatiolla saavutetaan tiivis täyte, joka sopii hyvin juurikanavan seinämiin ja vaatii hyvin vähän sealeria. Tekniikkaa käyttäessä kuitenkin täytteen ja sealerin riski päätyä apexin ulkopuolelle on suuri. Tekniikassa käytettävä katkaisukärki on noin 200 asteinen, joten kärkeä ei saa pitää kanavassa liian pitkään tai parodontaaliligamentti voi vaurioitua.[3].

4.3 Core carrier- tekniikka

Core carrier- tekniikassa guttaperkkanastan sisällä on metalli- tai resiiniydin.

Juurikanavan kemomekaanisen preparoinnin jälkeen oikean kokoinen nasta lämmitetään siihen soveltuvassa uunissa ja juurikanavan seinämät päällystetään ohuella kerroksella sealeriä. Lämmitetty nasta työnnetään juurikanavaan käyttäen maltillista voimaa.

Lopuksi ytimen koronaalinen osa poistetaan ja guttaperkka tiivistetään juurikanavan suulle kylmällä juurikanavatäppäimellä.

Core carrier- tekniikka mahdollistaa nopean täytön, koska lämmin guttaperkka leviää kanavissa kaikkiin suuntiin nopeasti. In vitro tutkimuksissa tähän mennessä ainakin suorien kanavien täyttämisen core carrier soveltuu yhtä hyvin kuin lateraalikondensaatio. Käyrissä kanavissa kuitenkin guttaperkka irtoaa helposti ytimestä nastaa työnnettäessä juurikanavaan, jolloin guttaperkkaa päätyy vain apikaaliosiin ja täytteen tiiviys kärsii. Ylitäytön riski on suuri ja poisto juurikanavasta on uusintajuurihoidossa vaikeaa [3].

5 Sealerilta toivotut ominaisuudet

Sealerin tehtävänä on täyttää guttaperkan ja juurikanavan seinämän välille jäävät aukot. Tähän kykyyn vaikuttavia tekijöitä on useita. Sealerin tulisi kutistua mahdollisimman vähän aplikoinnin jälkeen, jotta juurikanavaan ei jäisi tilaa uudelle bakteerikolonisaatiolle [3]. Sealer ei saisi liueta kudostenesteisiin, sillä lateraalikanavista ja apexin kautta juurikanavaan voi päästä kosteutta [7]. Mikäli sealer liukenee helposti, juurentäytteen tiiviys kärsii ja sealerin sisältämät kemialliset yhdisteet voivat päätyä periapikaalisiin kudoksiin ärsyttäen niitä. Sealerilta toivotaan myös mahdollisimman hyvää adheesiota dentiiniin, jotta dentiinin ja sealerin välille ei jää tyhjää tilaa [3].

Sealereilta toivotaan myös tiettyjä biologisia ominaisuuksia. Sealerit eivät saisi ärsyttää periapikaalisia kudoksia, vaan olisi toivottavaa, että ne stimuloisivat periapikaalista paranemista. Sealereiden tulisi myös olla antimikrobiaalisia ja osallistua bakteerien eliminoimiseen [3].

Jotta sealereiden käyttö olisi mahdollisimman helppoa juurihoidossa, sealereiden tulee olla niin radio-opaakkeja, että ne pystytään helposti erottamaan dentiinistä. Erityisesti uusintajuurihoidossa on tärkeää tietää, onko kaikki vanha sealer saatu poistettua. Sealerit eivät saa kovettua liian nopeasti, vaan hammaslääkärillä tulee olla riittävästi aikaa laadukkaan juurentäytteen tekemiseen. Olisi toivottavaa, että sealerit on helppo poistaa juurikanavasta mekaanisesti tai liottimella, esimerkiksi uusintajuurihoidon yhteydessä [3].

Eri sealereiden etuja ja haittoja on käsitelty taulukossa 1.

Taulukko 1.

Sealertyyppi	Edut	Haitat
Epoksiresiinisealerit - AHPlus	-Hyvä adheesio dentiiniin -Käyttö helppoa -Radio-opaakkisuus hyvä -Hyvät antimikrobiaaliset ominaisuudet, erityisesti persistoivissa periapikaalisissa tulehduksissa	-Kutistuu kovettuessaan -Laajat sytotoksiset vaikutukset moniin eri solutyyppeihin
MTA-pohjaiset sealerit - MTA Fillapex	-Hyvät antimikrobiaaliset ominaisuudet - Pitkä työskentelyaika - Ei värjää hammaskudosta	- Merkittäviä sytotoksisia vaikutuksia - Sidos dentiiniin epäselvä
- BioRoot RCS	- Positiivinen vaikutus solumetaboliaan, -proliferaatioon ja -liikkeeseen	-Ei havaittuja merkittäviä antimikrobiaalisia ominaisuuksia
Kalsiumsealerit - Sealapex - Apexit	-Vain lieviä sytotoksisia vaikutuksia -Käyttö helppoa -Radio-opaakkisuus riittävä	-Huono sidos dentiiniin -Korkea liukoisuus -E. faecalis resistenttiys
Metakrylaattisealerit - Endorez - Real Seal - Epiphany - MetaSEAL	-Radio-opaakkisuus on riittävä -Kulkeutuvat hyvin dentiinitubuluksiin	-Kutistuvat kovettuessaan -Suhteellisen liukoisia -Käyttö hankalaa -Kovettumisaika pitkä -Laajat sytotoksiset vaikutukset
Sinkki-eugenolisealerit - Pulp canal sealer - Endomethasone - Tubliseal	--Laajasti tutkittu sealeryhmä -Käyttö on helppoa -Radio-opaakkisuus hyvä -Adheesio guttaperkkaan hyvä -Hyvät antimikrobiaaliset ominaisuudet, erityisesti persistoiviin periapikaalitulehduksiin	- Adheesio dentiiniin riittämätön -Suhteellisen korkea liukoisuus -Laajat sytotoksiset vaikutus moniin eri solutyyppeihin

<p>Silikonisealerit</p> <ul style="list-style-type: none"> - GuttaFlow - GuttaFlow2 - Roeko Seal 	<ul style="list-style-type: none"> -Tiivis liitos dentiiniin -Nopea kovettumisaika -Hyvä kudositystävällisyys -Vähäiset sytotoksiset vaikutukset 	<ul style="list-style-type: none"> -Käyttö hankalampaa kuin muiden sealereiden -Ei täytä lateraalikanavia -Heikot antimikrobiaaliset vaikutukset -Vähän tutkimusmateriaalia
---	--	---

6 Sealereiden yleisimmät koostumukset ja tekniset ominaisuudet

6.1 Epoksiresiinisealerit

Epoksiresiini sealereista tunnetuin AHPlus (Dentsply Sirona) koostuu jauheosasta (70% vismuttioksidia, 25% heksametyleeni tetra-amidia, 5% titaanidioksidia) ja nesteosasta (100% bisfenoli-A-diglysidyylietteri). AH Plus kovettuu noin kahdeksassa tunnissa.

Epoksiresiinisealerit muodostavat verrattaen hyvän adheesion dentiiniin, mutta kutistuvat kovettaessa hieman, mikä huonontaa täyteen tiiviyttä. Adheesio guttaperkkaan ei ole yhtä hyvä kuin dentiiniin. Smear layerin poisto juurikanavista parantaa adheesiota huomattavasti sealerin päästessä tunkeutumaan dentiinitubuluksiin.

Epoksiresiinisealereiden käyttö on helppoa ja niiden radio-opaakisuus on riittävä. Ne eivät kuitenkaan liukene edes orgaanisiin liuottimiin ja kovettuvat kovaksi yhtenäiseksi massaksi [3].

6.2 Mineraalitrioksidiaggregaatti (MTA) -pohjaiset sealerit

Mineraalitrioksidiaggregaatti eli MTA on endodontiassa tuttu juurentäyttemateriaali, jota on käytetty pitkään esimerkiksi perforaatioiden korjaukseen ja avojuuristen hampaiden apeksien sulkemiseen. MTA on hyvin kudositystävällinen aine ja siksi lähiaikoina on pyritty kehittämään sealereita, joilla olisi MTA:n biologiset ominaisuudet yhdistettynä

sealerin muihin teknisiin ominaisuuksiin. MTA itsessään koostuu trikalsiumsilikaatista, dikalsiumsilikaatista, trikalsiumalumiinaatista ja tetrakalsiumalumiiniferriitista [3]. MTA-pohjaiset sealerit ovat uusi sealerryhmä endodontian maailmassa ja siksi vuonna 2009 julkaistussa Textbook of Endodontologyssa ei ollut vielä mainintaa MTA-pohjaisten sealereiden koostumuksesta. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyissä julkaisuissa MTA-pohjaisista sealereista useimmiten esille nousi MTA Fillapex (Angelus). Valmistajan mukaan MTA Fillapex koostuu resiineistä, radio-opaakista bismutista, silikonista, mineraaltrioksidiaagregaatista ja pigmenteistä (prosentteja ei ole ilmoitettu). Valmistajan ohjeiden mukaan MTA Fillapexin käyttöaika on 23 minuuttia ja sealer kovettuu lopullisesti 130 minuutissa. Radio-opaakisuus on myös riittävä. MTA Fillapexin voi valmistajan mukaan poistaa juurikanavasta tarvittaessa sitrusöljyllä tai kloroformilla. MTA Fillapex ei värjää hammaskudosta. Valmistaja ei ole ottanut kantaa sealerin sidokseen dentiinin kanssa. [8]

Toinen uusi sealer joka nousi esiin artikkeleissa oli BioRoot RCS (Septodont). BioRoot RCS koostuu valmistajan mukaan trikalsiumsilikaatista, zirkoniumoksidista, kalsiumkloridista ja mainitsemattomista täyteaineista. Valmistaja lupaa sealerille hyvän sidoksen dentiiniin. BioRoot RCS on emäksinen juurentäyteaine, mikä parantaa sen antimikrobiaalisia ominaisuuksia. Valmistajan mukaan myös sealerin poisto juurikanavasta on helppoa. Valmistaja suosittelee BioRoot RCS käytettävän guttaperkkanastojen kanssa joko single cone- tekniikalla tai lateraalikondensaatiolla [9].

6.3 Kalsiumhydroksidisealerit

Tyypillinen kalsiumhydroksidisealerin jauheosa koostuu kalsiumhydroksidista (36%), hartsista (32%), silikonidioksidista (8%), kalsiumoksidista (6%) ja sinkkioksidista (6%). 16% jauheista on muita yhdisteitä, jotka vaihtelevat valmisteesta riippuen. Nesteosa on 36% disalisylaatteja, 18% vismuttikarbonaattia, 15% silikonidioksidia, 5% hartsia, 5% trikalsiumfosfaattia ja 21% on valmisteesta riippuvia yhdisteitä. Tunnetuimpia kalsiumsealereitä ovat Sealapex (Kerr) ja Apexit (Ivoclar Vivadent).

Kovettuessaan kalsiumhydroksidisealerit vapauttavat OH- ja Ca²⁺ ioneja. OH- ionien vapautuminen aiheuttaa paikallisen pH:n nousun, mikä tekee alueesta mikrobeille

sopimattoman. Toisaalta OH- ionien vapautuminen huonontaa sealerin adheesiota dentiiniin ja lisää apikaalista ja koronaalista vuotoa.

Kalsiumhydroksidisealerit myös laajenevat kovettuessaan, mistä syntyy disintegraatiota dentiinin ja sealerin välille. Kalsiumhydroksidisealereilla on myös suhteellisen korkea liukoisuus kudostenesteisiin ja ne liukenevat erityisen nopeasti, mikäli niitä käytetään paksuina kerroksina. Kaiken kaikkiaan kalsiumhydroksidisealerit muodostavat heikon sidoksen dentiinin kanssa [3].

6.4 Sinkki-eugenoli sealerit

Sinkki-eugenoli (ZnOE) sealereita on käytetty juurihoidossa jo pitkään ja niistä on tehty useita kliinisiä kokeita. Tunnettuja ja paljon tutkittuja sealereita ovat muun muassa Pulp Canal Sealer (Kerr), Endomethasone (Septodont) ja Tubli Seal (Kerr). ZnOE sealerit koostuvat jauheosasta ja nesteosasta. Tyypillisen ZnOE sealerin jauheista on 42% sinkkioksidia, 27% stabiilia resiinia, 15% vismuttisubkarbonaattia, 15% bariumsulfaattia ja 1% natriumboraattia. Nesteenä sealereissa on eugenolia. Osassa ZnOE sealereista on hartsia tuomassa sealerille jämäkkyyttä ja parantamassa adheesiota dentiiniin, sekä vähentämässä liukoisuutta. Joissakin valmisteissa voi olla tymolia tai tymolijodidia lisäämässä antimikrobiaalisia ominaisuuksia. Hydroksiapatiittia ja kalsiumhydroksidia voidaan myös lisätä stimuloimaan periapikaalista paranemista.

Osa ZnOE sealereista sisältää paraformaldehydiä (esimerkiksi Dentaltixin N2). Kovettuessaan nämä sealerit vapauttavat formaldehydiä, joka on hyvin antimikrobiaalinen aine. Formaldehydi on kuitenkin todettu karsinogeeniksi ja siksi The European Society of Endodontology ei suosittele tällaisten sealereiden käyttöä.

ZnOE sealer kovettuu kosteassa ympäristössä 24 tunnin kuluessa. Kovettuessaan ZnOE muodostaa ZnOE-kelaattia vapauttaen eugenolia ja sinkki-ioneja.

Adheesio guttaperkkaan on ZnOE sealereillä riittävä, mutta dentiiniin puutteellinen. Verrattuna kalsiumhydroksidisealereihin, ZnOE sealeriä käytettäessä esiintyy myös enemmän koronaalista mikro-organismivuotoa juurikanaviin ZnOE:n suhteellisen korkean liukoisuuden vuoksi.

Tutkimukset osoittavat, että apikaalinen vuoto lisääntyy mitä vanhempaa ZnOE sealeria käytetään. Myös kasvava sealerin paksuus lisää apikaalista vuotoa.

ZnOE sealereiden käyttö on helppoa. Ne sekoitetaan tasaiseksi tahnaksi, jonka kovettumisaika on tarpeeksi pitkä juurikanavan täyttöön ja röntgenkuvan ottoon ennen sealerin lopullista kovettumista. ZnOE sealerit voidaan poistaa juurikanavasta orgaanisilla liuottimilla. Niiden radio-opaakisuus on myös riittävä näkymään selkeästi röntgenkuvissa [3].

6.5 Metakrylaattipohjaiset sealerit

Metyyliakrylaattipohjaiset materiaalit ovat hammaslääketieteessä tuttuja paikkauksessa käytettävissä materiaaleista ja niiden on toivottu vähentävän apikaalista ja koronaalista vuotoa juurihoidossa. Niitä käytetään sellaisenaan tai yhdistettynä itse-etsaavaan primeriin. Metakrylaattipohjaiset sealerit koostuvat pääasiassa erilaisista metakrylaattijohdannaisista ja valmisteesta riippuen niihin on lisätty eri määriä erilaisia stabilointiaineita, pigmenttejä ja muita teknisiä ominaisuuksia parantavia lisäaineita. Metakrylaattipohjaiset sealerit sisältävät myös resiiniä ja niitä suositellaan käytettäväksi yhdessä guttaperkkanastojen kanssa juurikanavaa täytettäessä. Metakrylaattisealerit eivät kuitenkaan kiinnity guttaperkkaan ja tästä syystä sealereihin on kehitetty kohtia, jotka sisältävät Resilonia (yhdistelmä polykaprolaktonin ja uretaanimetakrylaatin kopolymeeria, bioaktiivista lasia, radio-opaakisuutta lisääviä fillereitä ja väriaineita), joka saadaan kiinnittymään guttaperkkaan lämmöllä ja tiivistämällä. Vaihtoehtona on myös käyttää resiinipäällystettyjä guttaperkkanastoja.

Metakrylaattisealerit ovat suhteellisen liukoisia sealereitä. Esimerkiksi jo markkinoilta poistunut Epiphany (Kerr) oli liian liukoinen juurihoidossa käytettäväksi.

Liukoisuudella voi olla hyvätkin puolensa; EndoREZ:a työnnettiin eräässä tutkimuksessa apexin ulkopuolelle ja se oli resorboitunut kudoksesta viidessä vuodessa. Tämä on hyödyllinen ominaisuus mahdollisissa ylitäytöissä.

Tutkimuksissa on havaittu, että metakrylaattisealerit, joko käytettynä sellaisenaan tai yhdistettynä primeriin, saavat aikaan resiinin säännömukaisen tunkeutumisen

dentiinitubuluksiin, mikä parantaa juurentäytteen tiiviyyttä. Resiini ei kulkeudu kuitenkaan yhtä syvälle kuin esimerkiksi epoksiresiinisialereitä käytettäessä.

Metakrylaattisealerit kutistuvat jonkin verran kovettuessaan polymerisaation takia. Tämä muodostaa ongelman, koska metakrylaattisealerit sisältävät suhteellisen vähän fillereitä, jotta sitä olisi helppo käsitellä. Tämän lisäksi juurikanavassa on hyvin vähän vapaata tilaa verrattuna kiinnittyvään pinta-alaan verrattuna, kun sealerin täytyy kiinnittyä sekä juurikanavan seinään, että guttaperkkaan. Tämä epäedullinen pinta-alojen suhde aiheuttaa jännitettä kovettuvalla sealerille ja aiheuttaa helposti disintegraatiota ja siten vuotoa juurikanavaan.

Metakrylaattisealereiden kovettumisaika on myös suhteellisen pitkä ja sen takia sealerit ehtivät absorboida dentiinitubuluksista nesteitä. Tämä kontaminoi helposti sealerin ja voi aiheuttaa dentiinin ja sealerin välisen kiinnityksen tuhoutumisen. Myös juurikanavahuuhtelussa käytettävät natriumhypokloriitti ja vetyperoksidi huonontavat metakrylaattisealereiden kiinnitystä dentiiniin luomalla dentiinin päälle runsaasti happea sisältävän kerroksen, mikä inhiboi sealerin polymerisaatiota [3].

6.6 Silikonisealerit

Ensimmäisen polven silikonisealerit pohjautuivat C-silikoneihin (condensation cross-linking silicones), mutta nykyään markkinoilla olevat silikonisealerit (esimerkiksi Coltenen GuttaFlow ja Roeko Seal) pohjautuvat A-silikoneihin (addition cross-linking). Lähiaikoina silikoneihin on lisätty hyvin hienojakoista guttaperkkaa. Säilöntäaineena käytetään hopeapartikkeleita.

Guttaperkkaa sisältävät silikonisealerit laajenevat hieman kovettuessaan ja sen takia muodostavat tiiviin liitoksen juurikanavan seinään. Silikonisealereiden tiivistyskyvystä on kuitenkin ristiriitaisia tutkimustuloksia, sillä ne eivät täytä lateraalikanavia tehokkaasti ja niiden hydrofobinen luonne vaikeuttaa näiden sealereiden levittämistä guttaperkkanastaan.

Silikonisealereiden käyttöaika on noin 15 minuuttia ja ne kovettuvat 25-30 minuutissa [3].

7 Sealereiden sytotoksisuus ja antimikrobiaaliset ominaisuudet

Terveyskirjasto Duodecim määrittelee sytotoksisuuden soluille myrkylliseksi tai soluja tuhoavaksi aineeksi (Terveyskirjasto Duodecim, <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt03380>, viitattu 1.4.2021). Sytotoksiset aineet voivat vaikuttaa solujen toimintaan monella tavalla, esimerkiksi hidastaa tai estää solumetabolialla tai läsnäolollaan ajaa solut apoptoosiin tai nekroosiin. Avustaakseen periapikaalista paranemista sealereiden tulisi olla mahdollisimman vähän sytotoksinen periapikaalialueen eri soluille.

7.1 Epoksiresiinisealereiden vaikutukset ihmissoluissa ja antimikrobiaaliset ominaisuudet

Epoksiresiinisealereiden sytotoksisuus perustuu sealerin kovettuessaan vapauttamaan formaldehydiin [3]. Epoksiresiinisealerit on yhdistetty ihmisen pardontaaliligamentin solujen profileraation laskuun [10], sytotoksisuuteen [11, 12] ja inflammaatioreaktion induktioon [12] sekä solujen ajautumiseen apoptoosiin [13]. Epoksiresiinien mutageenisista vaikutuksista on tutkimusta sekä puolesta [3, 11], että vastaan [14]. Ne ovat myös sytotoksisia ihmisen gingivan fibroblasteille [15].

AHPlus on vastasekoitettuna merkittävän sytotoksinen [16, 17], mutta sen sytotoksiset vaikutukset laskevat huomattavasti nopeasti [16]. AH Plus ei ole enää kovettumisensa jälkeen sytotoksinen lähikudoksille [4, 11, 17, 18]. AH Plus:n on osoitettu estävän fibroblastien ja osteoblastien kaltaisten solujen (MG63) proliferaatiota [10, 19].

AHPlus tehoaa erityisesti persistoivissa periapikaalisissa tulehduksissa esiintyvään *Enterococcus faecalis*en hoidossa hyvin [20] ja sen antimikrobiaaliset ominaisuudet ovat paremmat kuin silikoni- ja kalsiumhydroksidisealereiden [20].

7.2 Mineraalitrioksidiaagregaatti (MTA) -pohjaisten sealereiden vaikutukset ihmissoluissa ja antimikrobiaaliset ominaisuudet

MTA-sealereiden välillä on suuria vaihteluita niiden sytotoksisuuksissa. MTA Fillapex on merkittävästi sytotoksinen sealer [21, 22]. Verrattuna normaaliin MTA:han, MTA Fillapex on huomattavasti sytotoksisempi [23]. MTA Fillapex on yhdistetty ihmissolujen ajautumiseen nekroosiin ja ihmisen parodontaaliligamentin solujen profileraation laskuun [13, 24]. Se myös vähensi ihmisen pulpan solujen [25] ja osteoblastien [26] elinkelpoisuutta sekä makrofagien elinkelpoisuutta ja aktiivisuutta [27]. MTA Fillapex on selvästi vähemmän kudostäydellinen sealer kuin silikonisealerit [28] ja sen sytotoksiset vaikutukset jatkuvat sen kovetuttua [17, 29]. MTA Fillapexilla on toisaalta hyvät antimikrobiaaliset ominaisuudet ja se tehoaa *E. faecalis*-infektioon [20, 30].

BioRoot RCS taas on osoittautunut ei-sytotoksiseksi ja MTA Fillapexista poiketen sillä on positiivinen vaikutus solujen metaboliaan [4, 11], profileraatioon ja solujen kykyyn liikkua [31]. Kun ihmisen parodontaaliligamentin solut altistettiin suoraan kontaktiin BioRoot RCS:n kanssa, solut alkoivat tuottaa kasvutekijöitä (VEGF, FGF-2, BMP-2), joita stimuloivat uusien verisuonten ja luun muodostusta [32].

7.3 Kalsiumhydroksidisealereiden vaikutukset ihmissoluissa ja antimikrobiaaliset ominaisuudet

Muihin sealereihin verrattuna kalsiumhydroksidisealerit ovat vähemmän sytotoksisia [33, 18, 34, 35, 36, 37]. Ne ovat osoittaneet lievää sytotoksisuutta ihmisen monosyyttejä kohtaan [38]. Kalsiumhydroksidisealereiden on myös kuvattu aiheuttavan ihmisen parodontaaliligamentin solujen ajautuvan apoptoosiin sealeraltistuksen jälkeen [13] ja aiheuttavan tulehdusvälittäjäaineiden tuotantoa [38].

Kalsiumhydroksidisealereiden antimikrobiaaliset ominaisuudet perustuvat sealerin vapauttamiin OH-ioneihin, jotka nostavat pH:ta ja näin muokkaavat ympäristöä bakteereille epäsuotuisaksi.

Toisaalta kudokseneste puskuroi sealerin vaikutusta ja huonontaa sealerin antimikrobiaalisia ominaisuuksia [3]. Kalsiumhydroksidilla on hyvät antimikrobiaaliset ominaisuudet [20] lukuunottamatta enterofoccus faecalista, joka on tullut resistentiksi kalsiumhydroksidille [3]. Seitsemän päivän kalsiumhydroksidilääkitys ei tappanut kuin osan *E. faecalis* populaatiosta [39, 40].

7.4 Sinkki-eugenoli sealereiden vaikutukset ihmissoluissa ja antimikrobiaaliset ominaisuudet

Eugenoli on sytotoksinen aine ja ZnOE-sealerit ovat sytotoksisia erityisesti vastasekoitettuna [41]. Myös sealereista vapautuvat Zn-ionit ovat sytotoksisia pulpan soluille ja makrofageille [42]. Jotkin ZnOE-sealerit ovat osoittautuneet neurotoksisiksi inhiboimalla hermosolujen konduktanssia. Mikäli ZnOE-sealer sisältää paraformaldehydia, se lisää sealerin sytotoksisuutta ja neurotoksisuutta merkittävästi [3]. ZnOE-sealereiden on kuvattu myös laskevan ihmisen parodontaaliligamentin solujen profileraatiota, aiheuttavan niiden nekroosia [11] ja laskevan niiden solumetabolialla [33]. Ne ovat myös sytotoksisia ihmisen gingivan fibroblasteille [43].

ZnOE-sealerit on myös yhdistetty RANK-ligandin mRNA:n tuotannon kasvuun ihmisen osteoblasteissa niiden joutuessa suoraan kosketukseen sealerin kanssa, mikä johtaa osteoklastien aktivoitumiseen ja periapikaalisen luun tuhoon [15] sekä osteoblastien MMP-2 ja MMP-9 tuotannon kasvuun [44]. ZnOE-sealerilla käsitellyt ihmisen osteoblastit alkoivat myös tuottaa COX-2-proteiinia, jonka uskotaan olevan vastuussa prostaglandiinisynteesistä inflammatioalueella [45]. Prostaglandiinit ovat tulehdusvälittäjäaineita ja niiden synteesin lisääntyminen lisää paikallista tulehdusreaktiota.

ZnOE-sealereihin kuuluvan Pulp Canal Sealerin on kuvattu olevan sytotoksinen ihmisen parodontaaliligamentin soluille [11, 32], monosyyteille [46] ja osteoblasteille vastasekoitettuna ja kovettuneena [4, 26]. Pulp Canal Sealer myös estää fibroblastien proliferaatiota [10].

ZnOE-sealereilla on eugenolin takia toisaalta myös hyvät antimikrobiaaliset ominaisuudet. ZnOE-sealerit toimivat hyvin *Enterococcus faecalis*- bakteereihin ja anaerobibakteereihin [3].

Niillä on huomattavasti paremmat antimikrobiaaliset ominaisuudet verrattuna silikonisealereihin ja kalsiumhydroksidisealereihin [39,40].

7.5 Metakrylaattipohjaisten sealereiden vaikutuksen ihmissoluissa ja antimikrobiaaliset ominaisuudet

Metakrylaattipohjaiset sealerit ovat osoittautuneet voimakkaasti sytotoksisiksi. Osassa tutkimuksista on viitteitä siihen, että metakrylaattisealereiden sytotoksiset vaikutukset kestävät kovettumisreaktion ajan, mutteivät ole sen jälkeen enää sytotoksisia [35, 47]. Osassa taas näyttäisi ainakin Epiphany- metakrylaattisealerin sytotoksisisten vaikutusten jatkuvan, jopa sen jälkeen, kun solujen sealeraltistus on loppunut [48]. Epiphany:n sytotoksiset vaikutukset kasvavat sealerin konsentraation noustessa ja altistusajan pidentyessä [49]. Myös MetaSEAL:n on havaittu olevan merkittävän sytotoksinen ihmisen parodontaaliligamentin soluille [50].

Metakrylaattipohjaiset sealerit ovat osoittautuneet parodontaaliligamentin soluille epoksiresiini- ja silikonisealereita sytotoksisimmiksi [51]. Metakrylaatit ovat myös aiheuttaneet yksittäisille potilaille allergisia reaktioita [3]. Metakrylaattisealereista Real Seal on todettu sytotoksisemmaksi ja suuremman inflammaatioreaktion aiheuttavammaksi, kuin myös metakrylaatteihin kuuluva EndoREZ. EndoREZ:n sytotoksiset vaikutukset ovat taas verrattavissa AH Plus:aan ja Apexit Plus:aan [52]. Metakrylaattipohjaisten sealereiden sytotoksisuuden aiheuttaa todennäköisimmin sealerin bis-glysidyyli-metakrylaatti (bis-GMA) ja/tai uretaanidimetakrylaatti (UDMA) [52]. Myös metakrylaattisealerien sisältämät hydrofiiliset monomeerit (esimerkiksi HEMA) voivat diffundoitua soluihin ja aiheuttaa sytotoksisia vaikutuksia [53].

7.6 Silikonisealereiden vaikutukset ihmissoluissa ja antimikrobiaaliset ominaisuudet

Silikonisealereihin kuuluva GuttaFlow on todettu non-sytotoksiseksi [10, 35, 54] tai lievästi sytotoksiseksi [53] vastasekoitettuna ja 72 tuntiin asti. Sen kudosturvallisuus on todettu paremmaksi kuin MTA Fillapexin ja AH Plus:n [28] ja vähemmän sytotoksiseksi kuin Real Seal, AH Plus tai Sealapex. GuttaFlow on erityisesti vastasekoitettuna huomattavasti vähemmän sytotoksinen ihmisen fibroblasteille kuin muut sealereit [55]. GuttaFlow'n sytotoksisuus nousee ajan kanssa lievästi ja syyksi on epäilty sealeriin lisättyjen hopeapartikkien vaikutusta soluihin [35, 36]. GuttaFlow 2:n on huomattu olevan non-sytotoksinen vastasekoitettuna, mutta merkittävästi vähentäneen solujen elinkelpoisuutta 72 tuntia sekoituksen jälkeen. Kuitenkin muina ajanjaksoina GuttaFlow 2 osoittautui kudosturvalliseksi [56].

GuttaFlow ja GuttaFlow 2 nostavat kudoksen pH:ta hieman (pH noin 8.4) [28], mikä parantaa antimikrobiaalisia ominaisuuksia. Toisaalta verrattuna muihin sealereihin, silikonisealereiden antimikrobiaaliset ominaisuudet *E. faecalis* vastaan ovat heikot [10, 39].

Myös silikonisealerperheeseen kuuluva Roeko Seal on todettu lievästi sytotoksiseksi sealeriksi ja merkittävästi ZnOE-sealereita ja metakrylaattisealereita vähemmän sytotoksiseksi [57].

Toistaiseksi silikonisealereista on tehty ihmissoluilla vain yksittäisiä tutkimuksia, joten niiden biologisista vaikutuksista ei voi vielä tehdä samanlaisia johtopäätöksiä kuin muista sealereista.

8 Pohdinta

Sealereiden sytotoksiset vaikutukset ovat riippuvaisia sealerin konsentraatiosta alueella. Tästä syystä juurihoitoa tehtäessä tulee kiinnittää huomiota siihen, ettei sealeria pääsisi ulos juurikanavasta.

Kun haluttiin tutkia, kuinka paljon sealerit vaikuttavat ihmisen fibroblasteihin mahdollisimman kliiniseen tilanteeseen verrattavissa olevassa tilanteessa, tulokset

saatiin, että AH Plus, Sealapex eikä MTA Fillapex aiheuttaneet merkittävää sytotoksista vaikutusta fibroblasteihin kontrolliryhmään verrattuna [22]. Myös Hampaan juurihoidon Käypä hoito-suosituksessa todetaan, ettei sealer-valinnalla ole ilmeisesti merkitystä juurikanavainfektion paranemisen kannalta [58].

Kirjallisuudessa esiintyy eri arviota sen suhteen, kuinka pitkään mikäkin sealer pysyy soluille vahingollisena. Oletettavasti soluvalinta ja näytteenä käytettävän sealerin konsentraatio tutkimuksessa vaikuttaa tulokseen. Käytetyn aineiston perusteella voi vetää kuitenkin tietynlaisia johtopäätöksiä; Metakrylaattipohjaiset sealerit, ZnOE-sealerit ja epoksiresiinisealerit olivat tutkimuksissa jatkuvasti kaikista sytotoksisimpia sealereita. Myös MTA Fillapex on selvästi periapikaalikudoksen soluille sytotoksinen sealer. Kalsiumhydroksidisealerit ja silikonisealerit olivat taas selvästi kaikista vähiten kudoksille toksisia. Silikonisealereista on tosin tehty vähän tutkimusta toistaiseksi.

Kun juurihoidon tavoitteena on saada eliminoitua periapikaalinen inflammaatio, olisi epätarkoituksenmukaista käyttää juurentäytössä sellaisia aineita, jotka voivat ärsyttää periapikaalisia kudoksia. Juurentäyttötavalla voidaan minimoida ärsyttävien sealereiden ulospääsy juurikanavista käyttämällä sealeria vain ohuina kerroksina yhdistämään guttaperkka dentiiniin.

Juurihoidossa käytettävien sealereiden kirjo on laaja ja jopa sealerperheiden kesken esiintyy suurta jakaumaa sytotoksisten vaikutusten suhteen. Käytetyn aineiston perusteella voidaan päätellä, että jokaisen hammaslääkärin tulee tutustua käyttämänsä sealerin ominaisuuksiin ja käyttää niitä praktiikassaan sen mukaisesti. Sealereiden sytotoksisia vaikutuksia lähikudoksiin voidaan ehkäistä:

1. Käyttämällä sealeria ohuina kerroksina, jolloin sealerin konsentraatio alueella on pieni
2. Välttämällä sealerin ulospääsyä juurikanavasta eli välttämällä ”sealerpuffeja”
3. Valitsemalla mahdollisimman vähän liukoinen sealer, jota lateraalikanavista mahdollisesti juurikanavaan pääsevät kudoksenesteet eivät pääse liuottamaan.

9 Lähteet

- [1] Cytotoxicity of new resin-, calcium hydroxide- and silicone-based root canal sealers on fibroblasts derived from human gingiva and L929 cell lines. Eldeniz AU1, Mustafa K, Ørstavik D, Dahl JE. *Int Endod J*. 2007 May;40(5):329-37. Epub 2007 Feb 19.
- [2] In vitro evaluation of the cytotoxic activity of three epoxy resin-based endodontic sealers; Giuseppe Troiano*, Donatella Perrone*, Mario Dioguardi Alessio Buonavoglia, Fatima Ardito and Lorenzo Lo Muzio; *Dental Materials Journal* 2018; 37(3): 374–378
- [3] *Textbook of Endodontology* (Bengenholtz, Hørsted-Bindsley, Reit, 2009)
- [4] Cytotoxic effects of four different root canal sealers on human osteoblasts. *PLoS One*. 2018 Mar 26;13(3):e0194467. doi: 10.1371/journal.pone.0194467. eCollection 2018. Susanne Jung1, Sonja Sielker1, Marcel R. Hanisch1, Viktor Libricht1,2, Edgar Schäfer3, Till Dammaschke2. *PLoS ONE* 13(3): e0194467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194467>
- [5] Endodontic cements induce alterations in the cell cycle of in vitro cultured osteoblasts. Granchi D, Stea S, Ciapetti G, Cavedagna D, Stea S, Pizzoferrato A. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995; 79: 359–366. PMID: 7621013.
- [6] Reaction of inflamed periapical tissue to intracanal medicaments and root canal sealers. Tepel J, Darwisch el Sawaf M, Hoppe W. *Endod Dent Traumatol*. 1994; 10: 233–238. PMID: 7843066.
- [7] Scanning electron microscopic investigation of incidence, location, and size of accessory foramina in primary and permanent molars. Dammaschke T, Witt M, Ott K, Schäfer E. *Quintessence Int*. 2004; 35: 699–705. PMID: 15470993.
- [8] <http://www.angelusdental.com/products/details/id/2>
- [9] <https://www.septodontusa.com/sites/default/files/2020-07/Bioroot%20RCS-PI.pdf>
- [10] In vitro analysis of the cytotoxicity and the antimicrobial effect of four endodontic sealers. Ines Willershausen, Angelika Callaway, Benjamin Briseño & Brita Willershausen . *Head & Face Medicine* volume 7, Article number: 15 (2011)
- [11] Evaluation of the biocompatibility of root canal sealers on human periodontal ligament cells ex vivo. Jung S1, Libricht V1,2, Sielker S1, Hanisch MR1, Schäfer E3, Dammaschke T4. *Odontology*. 2019 Jan;107(1):54-63. doi: 10.1007/s10266-018-0380-3. Epub 2018 Jul 23.

- [12] Comparison of the Intraosseous Biocompatibility of AH Plus, EndoREZ, and Epiphany Root Canal Sealers. Cássio J.A.Sousa DDS, MSD, PhD*
Cristiana R.M.MontesDDS‡Elizeu A.PasconDDS, MSD, PhD‡Adriano M.LoyolaDDS, MSD, PhD†Marco A.VersianiDDS, MSD
- [13] Effect of root canal sealers on human periodontal ligament fibroblast viability: ex vivo study. Grzegorz Szczurko, Małgorzata Pawińska, Elżbieta Łuczaj-Cepowicz, Anna Kierklo, Grażyna Marczuk-Kolada & Adam Hołownia. *Odontology* volume 106, pages 245–256(2018).
- [14] Examination of cytotoxicity and mutagenicity of AH26 and AH Plus sealers. I. Miletić, S. Jukić, I. Anić, D. Željezić, V., M. Garaj-Vrhovac Osmak. *International Endodontic Journal* Volume 36, Issue 5.
- [15] Up-regulation of Receptor Activator Nuclear Factor–Kappa B Ligand Expression by Root Canal Sealers in Human Osteoblastic Cells. Fu-Mei Huang DDS, MS, PhD, Shiu-an-Shinn Lee PhD, Shun-Fa Yang PhD, Yu-Chao Chang DDS, MS, PhD. *Journal of Endodontics*. Volume 35, Issue 3, March 2009, Pages 363-366
- [16] In Vitro Cytotoxicity of a New Epoxy Resin Root Canal Sealer. Nasim Gheshlaghi Azar DDS, Mahnaz Heidari MSc, Zahra Samadi, Bahrami MSc, Fazel Shokri PhD. *Journal of Endodontics*. Volume 26, Issue 8, August 2000, Pages 462-465.
- [17] In Vitro Cytotoxicity of Calcium Silicate–containing Endodontic Sealers. Hui-min Zhou PhD, Tian-feng Du DDS, PhD, Ya Shen DDS, Zhe-jun Wang DDS, PhD, Yu-feng Zheng PhD, Markus Haapasalo DDS, PhD. *Journal of Endodontics*. Volume 41, Issue 1, January 2015, Pages 56-61
- [18] Cytotoxicity of resin-, zinc oxide–eugenol-, and calcium hydroxide-based root canal sealers on human periodontal ligament cells and permanent V79 cells. F.-M. Huang K.-W. Tai M.-Y. Chou Y.-C. Chang. *International Endodontic Journal*. Volume 35, Issue 2.
- [19] Cytotoxicity of RealSeal on Human Osteoblast-Like MG63 Cells. Ping Xu 1 , Jichao Liang, Gang Dong, Liwei Zheng, Ling Ye. *Journal of endodontics*. 2010 Jan;36(1):40-4. doi: 10.1016/j.joen.2009.09.002..
- [20] An Invitro Evaluation of Antimicrobial Efficacy and Flow Characteristics for AH Plus, MTA Fillapex, CRCS and Gutta Flow 2 Root Canal Sealer. Vijay Kumar Shakya 1 , Prashant Gupta 2 , Aseem P Tikku 3 , Anjani Kumar Pathak 4 , Anil Chandra 3 , Rakesh Kumar Yadav 5 , Ramesh Bharti 1 , Rajeev Kumar Singh 6. in *Diagn Res*.

Journal of clinical and diagnostic research . 2016 Aug;10(8):ZC104-8. doi:

10.7860/JCDR/2016/20885.8351. Epub 2016 Aug 1.

[21] Mineral Trioxide Aggregate–based Endodontic Sealer Stimulates Hydroxyapatite Nucleation in Human Osteoblast-like Cell Culture. Loise Pedrosa Salles MSc, Ana Livia Gomes-Cornélio MSc, Felipe Coutinho Guimarães MSc, Bruno Schneider Herrera PhD, Sonia Nair Bao PhD, Carlos Rossa-Junior PhD, Juliane Maria Guerreiro-Tanomaru PhD, MarioTanomaru-Filho PhD. Journal of Endodontics. Volume 38, Issue 7, July 2012, Pages 971-976.

[22] Cytotoxicity Evaluation of Root Canal Sealers Using an In Vitro Experimental Model with Roots. Ligia Teixeira^{1,3}, Fernanda Gonçalves Basso¹, Josimeri Hebling², Carlos Alberto de Souza Costa², Graziela Garrido Mori³, Yara Teresinha Corrêa Silva-Sousa¹, Camila Fávero de Oliveira¹. Brazilian Dental Journal. Print version ISSN 0103-6440. Online version ISSN 1806-4760.

[23] In Vitro Cytotoxicity of White MTA, MTA Fillapex® and Portland Cement on Human Periodontal Ligament Fibroblasts. Patrícia Yoshino¹, Celso Kenji Nishiyama¹, Karin Cristina da Silva Modena², Carlos Ferreira Santos³, Carla Renata Sipert³. Brazilian Dental Journal. Print version ISSN 0103-6440.

[24] Evaluation of cytocompatibility of calcium silicate-based endodontic sealers and their effects on the biological responses of mesenchymal dental stem cells. F. J. Rodríguez-Lozano, D. García-Bernal, R. E. Oñate-Sánchez, P. S. Ortolani-Seltenerich, L. Forner, J. M. Moraleda. International Endodontic Journal/Volume 50, Issue 1.

[25] Biocompatibility and bioactivity of calcium silicate-based endodontic sealers in human dental pulp cells. Leticia Boldrin Mestieri, Ana Livia Gomes-Cornelio, Elisandra Márcia Rodrigues, Loise Pedrosa Salles, Roberta Bosso-Martelo, Juliane Maria Guerreiro-Tanomaru, Mário Tanomaru-Filho. Journal of Applied Oral Science. Print version ISSN 1678-7757 On-line version ISSN 1678-7765. J. Appl. Oral Sci. vol.23 no.5 Bauru Sept./Oct. 2015

[26] A multiparametric assay to compare the cytotoxicity of endodontic sealers with primary human osteoblasts. M. Z. Scelza A. B. Linhares L. E. da Silva J. M. Granjeiro G. G. Alves. First published: 08 September 2011. International Endodontic Journal Volume 45, Issue 1.

[27] Assessment of the cytotoxicity of a mineral trioxide aggregate-based sealer with respect to macrophage activity. Julia Mourão Braga Ricardo Reis Oliveiram Renata de

Castro Martins Leda Quercia Vieira Antonio Paulino Ribeiro Sobrinho. *Dental Traumatology* Volume 31, Issue 5.

[28] Cytotoxicity of GuttaFlow Bioseal, GuttaFlow2, MTA Fillapex, and AH Plus on Human Periodontal Ligament Stem Cells. Mar Collado-González BSc, MBB, MSc, Christopher J. Tomás-Catalá DDS, MSc, Ricardo E. Oñate-Sánchez MD, DDS, PhD, José M. Moraleda MD, PhD, Francisco J. Rodríguez-Lozano DDS, PhD.

[29] Human tooth germ stem cell response to calcium-silicate based endodontic cements. Esra Pamukçu Güven,¹ Mehmet Emir Yalvaç,² Mehmet Baybora Kayahan,³ Hakkı Sunay,³ Fikretin Şahin,⁴ and Gündüz Bayirli. *J Appl Oral Sci.* 2013 Jul-Aug; 21(4): 351–357.

[30] Antibacterial Activity of Two MTA-based Root Canal Sealers. R D Morgental ¹ , F V Vier-Pelisser, S D Oliveira, F C Antunes, D M Cogo, P M P Kopper. *International endodontic journal.* 2011 Dec;44(12):1128-33.

[31] Biocompatibility of three new calcium silicate-based endodontic sealers on human periodontal ligament stem cells. M. Collado-González, D. García-Bernal, R. E. Oñate-Sánchez, P. S. Ortolani-Seltenerich, A. Lozano L. Forner, C. Llana, F. J. Rodríguez-Lozano. *International Endodontic Journal/* Volume 50, Issue 9.

[32] Bioactivity of a Calcium Silicate-based Endodontic Cement (BioRoot RCS): Interactions with Human Periodontal Ligament Cells In Vitro. JeanCamps PhD, DDS, Charlotte Jeanneau PhD, Ikbalel Ayachi PhD, Patrick Laurent PhD, DDS, Imad About PhD. *Journal of Endodontics* Volume 41, Issue 9, September 2015, Pages 1469-1473.

[33] The Cellular Compatibility of Five Endodontic Sealers during the Setting Period. T.Schwarze DDS, Dr. med. dent., I.Fiedler DDS, G.Leyhausen Dipl.-Biol., Dr.rer.nat, .W.Geurtsen DDS, Dr. med. dent., PhD. *Journal of Endodontics.* Volume 28, Issue 11, November 2002, Pages 784-786.

[34] Evaluation of cytotoxicity and up-regulation of gelatinases in human fibroblast cells by four root canal sealers. E. J. N. L. Silva T Accorsi-Mendonça J. F. A. Almeida C. C. R. Ferraz B. P. F. A. Gomes A. A. Zaia. *International Endodontic Journal /* Volume 45, Issue 1.

[35] In Vitro Comparison of Cytotoxicity of Four Root Canal Sealers on Human Gingival Fibroblasts. Alma Konjhodzic-Prcic,¹ Omer Gorduysus,² Selen Kucukkaya,² Burcu Atila,² Sevda Muftuoglu,³ and Dilara Zeybek³. *Med Arch.* 2015 Feb; 69(1): 24–27. Published online 2015 Feb 21.

- [36] No Evidence for DNA Double-strand Breaks Caused by Endodontic Sealers. Kristen L. Van Landuyt PhD, DDS, Benjamin Geebelen PhD, MSc, Mostafa Shehata DDS, Silja L. Furche DDS, Jürgen Durner PhD, MD, MSc, Bart Van Meerbeek PhD, DDS, Reinhard Hickel PhD, DDS, Franz X. Reichl PhD, MSc. *Journal of Endodontics*. Volume 38, Issue 5, May 2012, Pages 636-641.
- [37] Cytotoxicity evaluation of two root canal sealers and commercial calcium hydroxide paste on THP1 cell line by trypan blue assay. Gabriela Tavares Bekner Correa 1, Gabriel Alves Costa Veranio, 2 Licínio Esmaeraldo Silva, 3 Raphael Hirata, Junior, 4 Jeffry M. Coil, 5 and Miriam F. Zaccaro Scelza 6. *J Appl Oral Sci*. 2009 Oct; 17(5): 457–461.
- [38] In Vitro Biocompatibility, Inflammatory Response, and Osteogenic Potential of 4 Root Canal Sealers: Sealapex, Sankin Apatite Root Sealer, MTA Fillapex, and iRoot SP Root Canal Sealer. Seok-Woo Chang DDS, PhD, So-Youn Lee MSD, Soo-Kyung Kang DMD, PhD, Kee-Yeon Kum DDS, PhD, Eun-Cheol Kim DDS, PhD. *Journal of Endodontics / Volume 40, Issue 10, October 2014, Pages 1642-1648*.
- [39] Survival of *Enterococcus faecalis* in infected dentinal tubules after root canal filling with different root canal sealers in vitro. I. M. Saleh, I. E. Ruyter, M. Haapasalo D. Ørstavik. *International Endodontic Journal*/Volume 37, Issue 3.
- [40] Short-term antibacterial activity of root canal sealers towards *Enterococcus faecalis* G. Kayaoglu, H. Erten, T. Alaçam, D. Ørstavik. *International Endodontic Journal*/Volume 38, Issue 7.
- [41] Long-Term Cytocompatibility of Various Endodontic Sealers Using a New Root Canal Model. T. Schwarze DDS, Dr. med. Dent, G. Leyhausen Dipl.-Biol., Dr. rer. nat., W. Geurtsen DDS, Dr. med. dent., PhD. *Journal of Endodontics*. Volume 28, Issue 11, November 2002, Pages 749-753.
- [42] Immunomodulatory/anti-inflammatory effect of ZOE-based dental materials. Jung-Hwan Lee, Hae-Hyoung Lee, Hae-Won Kim, Je-Wook Yue Kyoung-Nam Kim, Kwang-Mahn Kim. *Dental Materials* Volume 33, Issue 1, January 2017, Pages e1-e12.
- [43] Induction of Heme oxygenase-1 Expression by Root Canal Sealers in Human Gingival Fibroblasts Is Augmented by Oxidative Stress. Fu-Mei Huang 1, Yu-Chao Chang. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007 Feb;80(2):499-504.
- [44] Up-regulation of Gelatinases and Tissue Type Plasminogen Activator by Root Canal Sealers in Human Osteoblastic Cells. Fu-Mei Huang DDS, MS, PhD, Shun-Fa

Yang PhD, Yu-Chao Chang DDS, MS, PhD. *Journal of Endodontics*. Volume 34, Issue 3, March 2008, Pages 291-294.

[45] Induction of cyclooxygenase-2 mRNA and protein expression by epoxy resin and zinc oxide-eugenol based root canal sealers in human osteoblastic cells. Fu-Mei Huang, Ming-Yung Chou, Yu-Chao Chang. *Biomaterials*. Volume 24, Issue 11, May 2003, Pages 1869-1875.

[46] Dysregulation of monocytic cytokine secretion by endodontic sealers. Martha Goël Brackett, Jill B. Lewis, Regina L. W. Messer, Li Lei, Petra E. Lockwood, John C. Wataha. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*/Volume 97B, Issue 1.

[47] Cytotoxicity of Epiphany® and Resilon® with a root model . G. Susini I. About L. Tran-Hung J. Camps. *International Endodontic Journal*, Volume 39, Issue 12.

[48] An in vitro evaluation of two resin-based sealers on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells. H. Maeda A. Tomokiyo K. Koori S. Monnouchi S. Fujii N. Wada K. Kono N. Yamamoto T. Saito A. Akamine. *International Endodontic Journal* Volume 44, Issue 5.

[49] An In Vitro Evaluation of the Growth of Human Periodontal Ligament Fibroblasts after Exposure to a Methacrylate-based Endodontic Sealer. Erich P. Heitman DMD, Anthony P. Joyce DDS, James C. McPherson III PhD, Steven Roberts DDS, Augustine Chuang PhD. *Journal of Endodontics / Volume 34, Issue 2, February 2008, Pages 186-189.*

[50] An in Vitro Evaluation of the Growth of Human Periodontal Ligament Fibroblasts After Exposure to a 4-META-containing Methacrylate-Based Endodontic Sealer. Bradley Morrison 1, Stephanie Sidow, Kathleen McNally, James McPherson, Augustine Chuang. *Journal of Endodontics / Volume 37, Issue 6, June 2011, Pages 803-806.*

[51] DNA double-strand breaks caused by new and contemporary endodontic sealers. A. U. Eldeniz, M. Shehata, C. Högg, F. X. Reichl. *International Endodontic Journal*/Volume 49, Issue 12.

[52] Comparison of cytotoxicity, genotoxicity and immunological inflammatory biomarker activity of several endodontic sealers against immortalized human pulp cells. F. C. Martinho S. E. A. Camargo A. M. M. Fernandes M. S. Campos R. F. Prado C. H. R. Camargo M. C. Valera. *International Endodontic Journal* Volume 51, Issue 1

- [53] Initial In Vitro Biological Response to Contemporary Endodontic Sealers. Serge Bouillaguet tDMD, PD, John C. Wataha DMD, PhD, Franklin R. Tay DMD, PhD, Martha G. Brackett DDS, MSD, Petra E. Lockwood. *Journal of Endodontics*. Volume 32, Issue 10, October 2006, Pages 989-992
- [54] In vitro analysis of the cytotoxicity and the antimicrobial effect of four endodontic sealers. Ines Willershausen,¹ Angelika Callaway,¹ Benjamin Briseño,¹ and Brita Willershausen. *Head Face Med*. 2011; 7: 15. Published online 2011 Aug 10.
- [55] Effect of time of extraction on the biocompatibility of endodontic sealers with primary human fibroblasts. Miriam Zaccaro Scelza^I; Jeffrey Coil^{III}; Gutemberg Gomes Alves^{III}. *Brazilian Oral Research*. Print version ISSN 1806-8324. *Braz. oral res.* vol.26 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2012.
- [56] In Vitro Cytotoxicity of GuttaFlow 2 on Human Gingival Fibroblasts Preeti Mandal MDS, Jiajia Zhao DDS, PhD, Sanjay Kumar Sah MDS, Yuting Huang SMM, Jiarong Liu DDS, PhD. *Journal of Endodontics*. Volume 40, Issue 8, August 2014, Pages 1156-1159.
- [57] Cytotoxicity and sealing properties of four classes of endodontic sealers evaluated by succinic dehydrogenase activity and confocal laser scanning microscopy. Serge Bouillaguet, John C. Wataha, Petra E. Lockwood, Camillo Galgano, Antoine Golay, Ivo Krejci. *European Journal of Oral Sciences*/Volume 112, Issue 2.
- [58] Hampaan juurihoito. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50110>. Julkaistu: 02.06.2016. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä.