

גישה חדשה בטיפול בעששת עמוקה ומוך חשוף: הקמפיין העולמי של האיגוד האירופי לאנדודונטיה

תקציר

באופן מסורתי הטיפול בעששת כלל סילוק מלא של כל הנגע העששתי. במקרה של פריצה עששיתית למוך, ההנחיה הייתה לבצע טיפול שורש. במקרים מסוימים א-סימפטומטיים, אפשר לטפל בעששת ללא סילוק מלא של כל אוכלוסיית החיידקים בנגע, גם במקרים של פריצה עששיתית למוך.

השימוש בחומרים ושיטות חדישות העלה את סיכויי ההצלחה של טיפולים שמרניים כגון: כיפוי מוך ישיר ופולפוטומי חלקי או מלא.

שימור של חיות מוך השן היא הבסיס של רפואת השיניים ומשמר את יכולת ההתפתחות, ההגנה והתגובה הפרופריוריצפטיבית של המוך. טיפול מוך ויטלי (Vital pulp therapy – VPT) פשוט וקל יותר לביצוע מטיפול שורש מלא. יש הטוענים כי חינוך לטיפול שיניים שמרני ימנע טיפולי יתר, יאפשר שימור של חומר שן ויגדיל את העלות תועלת של הטיפול.

מטרת הסקירה הזו היא לסכם נקודות מבט עדכניות על התגובה הביולוגית לעששת עמוקה כמו גם על האבחון, קלסיפיקציה וטיפול בעששת עמוקה וחשיפת מוך עששיתית.

המאמר הוא חלק מהקמפיין של האיגוד האירופי פאי לאנדודונטיה לפרטים נוספים נא להיכנס לאתר בכתובת:

The ESE has initiated an awareness campaign on vital pulp treatments that is aligned with this paper. For further information see:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iej.13080>

הקדמה

עששת היא אחת המחלות הנפוצות ביותר בעולם המשפיעה בעיקר על אוכלוסיות מוחלשות. כ-5% מכלל ההוצאה על בריאות מופנית להתמודדות עם מחלת העששת.

עששת היא מחלה חיידקית. במקומות שבהם ישנה הצטברות של תוצרי מזון, הסיכון לעששת עולה כתוצאה מהפרשה של תוצרי פירוק חומציים על ידי חיידקי העששת¹. החומציות גורמת להמסה של האמייל ולתגובה הגנתית של הגוף בדמות הגדלת הדנטין האינטרטובולרי ולדלקת במוך. אם לא נעצור את התהליך, הדנטין יזדהם, הדמינרליזציה תימשך ובסופו של דבר ייווצר תהליך עששתי עמוק בשן². מחקר עדכני של Innes מ-2016 תומך בגישה שסילוק מלא של כל הדנטין הרך תוך השארה של שכבה דקה ביותר של דנטין קשה לא הכרחית ואף לא מומלצת³. כדי להקל על ההתמודדות עם עששת עמוקה הוצע לחלק את הנגעים הנרחבים לעששת עמוקה ולעששת עמוקה ביותר, כשעששת עמוקה היא זאת החודרת לתוך השליש הפנימי ביותר אך עדיין ישנה מחיצה של דנטין בין העששת למוך השן של הדנטין בעוד עששת עמוקה ביותר חודרת לכל אורך הדנטין ומגיעה, רנטגנית, עד למוך (תמונות 1,2)⁴. בבואנו לשקול כיצד לטפל בשן העששיתית יש לשקלל את הפקטורים הרנטגניים והתסמינים שאותם מציג המטופל⁵. כיום ישנו מחסור במחקר המדגיש את החשיבות של גורמים ספציפיים כמנבאים את ההצלחה של סוגי הטיפול השונים.

ד"ר דניאל מורינוס *

ד"ר רוני דקר **,***

ד"ר דקל ויסבלך **

ד"ר עומרי נברסקי *

פרופ' שאול לין **,***

* המחלקה לאנדודונטיה, מרכז רפואי הגליל, נהריה.

** המחלקה לאנדודונטיה בית הספר להתמחויות ברפואת שיניים, מרכז רפואי רמב"ם.

*** הפקולטה לרפואה ע"ש ברוך ורות רפפורט טכניון, חיפה.

אטיולוגיה של העששת

במצב של בריאות תקינה, הפלורה האורלית מכילה זנים רבים של חיידקים. מקובל לחשוב שעששת נוצרת עקב פגיע באיזון בתוך הביופילם האורלי בשל נוכחות מוגברת של חיידקים הניזונים מסוכרים ומייצרים סביבה חומצית^{18,19}. נגעים עששתיים מכילים חיידקים שונים כשהנ פוצים בהם הם *Streptococcus mutans* & *Lactobacilli* (20,21) חיידקים אלו מכילים מספר תכונות החיוניות להתפתחות העששת כגון היכולת לעבד סוכרים ביעילות, היכולת להמשיך ולעבד את הסוכרים בסביבה חומצית ביותר ולייצר רב-סוכרים חוץ תאיים²².

היסתופטולוגיה של העששת בתוך הדנטין
האמייל של השן הוא מבנה מוצק מיקרופורוטי המאפשר חדירה של תוצרי לואי חיידקים ועל כן הקומפלקס דנטין מוך יכול להגיב לתוצרים אלה גם לפני חדירה של החיידקים עצמם לתוך הדנטין^{23,24}. היות שהתגובה של הדנטין והמוך קשורות ותלויות זאת בזאת, אנו נתייחס לקומפלקס לקס דנטין מוך כיחידה אחת. שלוחות האודוני-טובלסטים חודרות לתוך הדנטין המלא לכל אורכו בנוזל. התגובה הראשונית של המוך לעששת נוצרת כשחומצה, חלקי דופן התא כגון LPS ותוצרים מטבוליים חודרים לכיוון המוך כנגד כיוון הזרימה הטבעית של הנוזל הדנטינלי²⁵.

התגובה הראשונית של המוך לגירוי תהיה יצירה של דנטין שלישוני²⁶. אזור הדמינרליזציה ציה מאופיין בגל של חומציות המתקדם לפני הנגע העששתי. כל עוד אין חשיפה קלינית של הדנטין אזור הדמינרליזציה הוא נטול חיידקים²⁷. החלק החיצוני ביותר של הדנטין החשוף מתפרק עקב חשיפה לחומצה ואנזימים פרטאוליטיים המופרשים מהחיידקים (אזור ההרס תמונה 3). קלינית קשה מאוד להבדיל בין השכבות השונות, ובפרט בלתי אפשרי להבדיל בין דנטין מזוהם (Infected) לדנטין פגום (Affected) היות ששתי שכבות אלה עברו דמינרליזציה ושינוי צבע.

על פי מחקרים במודלים של חיות אנו רואים שתוצרי לואי של חיידקים מסוגלים לחדור לעומק הדנטין ולגרום לתגובה במוך הרבה לפני החדירה של החיידקים עצמם⁶. התגובה החיסודית תגדל ככל שהגירוי החיידקי יגבר ותוביל לדלקת חריפה, נמק, אבצס עד לאובדן של השן. עם זאת, סביר שהיווצרות של דנטין סקלרוטי מול נגע עששתי יוביל לכך שהחדירות של הדנטין באזור זה תקטן. בנוסף אנו יודעים כי למוך השן יש יכולת טבעית לרפא את עצמו אם מסלקים את הגורם המגרה ומשקמים את השן בצורה טובה.

באופן מסורתי הטיפול בעששת כלל סילוק מלא של כל הנגע העששתי ובמקרה של פריצה למוך ביצוע טיפול שורש⁷. התפקיד החשוב של תוצרי מזון להתפתחות והתקדמות העששת נותן לנו הזדמנות לנהל את המחלה על ידי שינוי באספקת המזון לחיידקים בעומק העששת. שינוי בגדילת הביופילם וניתוק של החיידקים בתוך הנגע העששתי מאספקת המזון יכול לעצור את התפתחות העששת. על כן, במקרים מסוימים אסימפטומטיים, אפשר לטפל בעששת ללא סילוק מלא של כל אוכלוסיית החיידקים בנגע^{8,9}. גם במקרים של פריצה עששית למוך, השימוש בחומרים ושיטות חדישות, מעלה את סיכויי ההצלחה של טיפולים שמרניים כגון כיפוי מוך ישיר¹⁰ ופולפורטומי חלקי¹¹ או מלא¹².

שימור של חיות מוך השן היא הבסיס של רפואת השיניים והוא זה המשמר את יכולת ההתפתחות, הנהגה והתגובה הפרופריוצפטיבית של המוך¹³⁻¹⁵. טיפול מוך ויטלי (Vital Pulp Therapy – VPT) הוא פשוט וקל יותר לביצוע מטיפול שורש מלא¹⁶. יש הטוענים כי חינוך לטיפול שיניים שמרני ימנע טיפולי יתר, יאפשר שימור של חומר שן ויגדיל את עלות-תועלת הטיפול¹⁷. מטרת הסקירה הזו היא לסכם נקודות מבט עדכניות הנוגעות לתגובה הביולוגית לעששת עמוקה כמו גם על לאבחון, קלסיפיקציה ולטיפול בעששת עמוקה וחשיפת מוך עששתי.

מהי התגובה ההגנתית של המוך לעששת?

קומפלקס הדנטין מוך מגיב לגירוי בשילוב של דלקת וקידום של הסתיידות. האיזון בין דלקת מוך הפיכה ללא הפיכה הוא קריטי לשימור חיות המוך²⁸. מתחת לאזור הגירוי ייווצר דנטין שלישוני יחד עם תגובת דלקת^{29,15}. ישנם שני סוגים של דנטין שלישוני שיוצרו בהתאם לעוצמת הגירוי. דנטין תגובתי (Reactionary dentin) יונח על ידי האודונטובלסטים הקיימים כתגובה לגירוי בינוני בעוד שגירוי עוצמתי יותר יוביל למוות של אודונטובלסטים ולתהליך מורכב שבסופו יוביל לגיוס ולהתמיינות של תאי גזע מהמוך ליצירה של דנטין ריפוי (Reparative dentin).²⁹ אומנם שני התהליכים מופרדים לצרכים דידקטיים אך לרוב יתרחשו במקביל באזורים שונים של הנגע העששתי³⁰.

אם ישנה פריצה של המוך ייווצר גשר מסויד שאינו מורכב מדנטין טובולרי³¹ אך יגן על המוך מפגיע נוספת^{32,33}. את תוצאות טיפול כיפוי המוך אפשר לבחון קלינית ורנטגנית בלבד^{34,35}.

תפקיד הדנטין בריפוי

ככל שהנגע העששתי מתקדם הוא יגרום לדמינרליזציה של הדנטין ושחרור של Dentin matrix components (DMC)³⁶. חלבונים אלו ינדדו במורד הטובולי הדנטינלי ויעודדו יצירה של דנטין שלישוני ויפעילו שרשרת של פעולות החיוניות לריפוי³⁷⁻³⁹. מחקרים הראו כי שטיפות שונות המכילות (EDTA)^{40,41} Ethylenediaminetetraacetic acid, קלציום סיליקט⁴², מימת הסידן⁴⁰, רזינים דנטליים⁴³ ועוד היכולים לעודד את התגובה הרגנרטיבית. אסטרטגיות שטיפה המכילים חומרים אלה ושפעול אולטרסוני⁴⁴ מכוונים לעידוד תגובה ביולוגית ולא⁴¹ חיסוי של התעלה. לסודיום היפוכלורית יש השפעה שלילית על הישרדות תאי גזע ועל כן בטיפולים של רוסקולריזציה ישנה המלצה על שטיפה אחרונה עם (EDTA)⁴⁵.

תפקיד המוך בריפוי

עם הגעת גירוי ממקור חיידקי למוך ישנה תגובה תאית של ביטוי גנים והפרשת חלבונים המעודדים תגובה תאית הגנתית כגון נדידת תאים, התרבות והתמיינות⁴⁶. כיום אין הסכמה לגבי סוג התא העיקרי האחראי להנחת דנטין רפרטיבי, אך ידוע כי בתהליך משתתפים אודוניטובלסטים, פיברובלסטים ותאי גזע המגיעים מתוך המוך ומחוצה לו^{47,48}.

עששת ואבחנת מוך

הדנטין והמוך הם חלק מאותו קומפלקס⁴⁹. עם זאת, לצורכי אבחנה, יש להבדיל בין רקמה קשה (עששת) ובין רקמה רכה (דלקת מוך).

עששת היא מחלה נפוצה מאוד אך פעמים רבות ישנו קושי רב, אפילו לרופאים מנוסים ביותר, לאבחן את השלב המדויק של המחלה. כדי לגבש את תוכנית הטיפול המיטבית למטופל, ישתמש הרופא בקלים שונים כגון היסטוריה רפואית, תלונות המתרפא, בדיקות קליניות ורנטגניות. אבחון של עששת עמוקה בעזרת בדיקה קלינית ורנטגנית היא פעולה יחסית פשוטה⁵⁰. קביעה של ההשפעה של אותה עששת על המוך וסיכויי הריפוי שלו, כדי לקבוע פרוגנוזה, הן משימות קשות הרבה יותר.

צילום נשך משמש להערכה של עומק והיקף העששת. צילום זה נותן הערכה בלבד של רמת המינרלים ברקמה הקשה, ואולם הערכה זאת מוגבלת מכיוון שאינה יכולה לתת תמונה של פעילות הנגע ומצב המוך.

בלתי אפשרי לקבוע את רמת הפעילות של נגע עששתי בצורה אובייקטיבית ועל כן נעשה שימוש בשיקול דעת קליני ובמדדים סובייקטיביים. נגע עששתי פעיל יהיה לרוב בצבע צהוב בהיר, מרקם פני השטח יהיה לח ואפשר יהיה לחדור אליו בקלות עם פרוב. ככל שהנגע העששתי פעיל פחות הוא יהיה כהה יותר, בעל מרקם יבש וקשה לחדירה עם פרוב⁸.

יתרה מזאת, האם כאשר פריצת מוך עששתית, יכולים טיפולים שמרניים כגון פולפוטומי חלקי או מלא לספק תוצאה פרדיקטבילית, או שמא יש צורך בטיפול אגרסיבי ואף בטיפול שורש מלא.

מחקרים מראים כי קיים שוני רב בקבלת החלטות לגבי טיפול קליני בעששת עמוקה בין רופאי שיניים שונים. השוני עלול לנבוע מחוסר בראיות קליניות מספקות לגבי הטיפול המועדף בעששת עמוקה^{60,59}. ייתכן ורופאים מסוימים יעדיפו טיפול שורש מלא על פני VPT כיוון שזה הטיפול הפרדיקטבילי יותר בידיים שלהם. בעוד שטיפול שורש יכשל תוך שנה שנתיים VPT עלול להיכשל כבר אחרי חודשים בודדים כתוצאה מכאב חמור⁶¹. יש צורך עז לפתח כלים אבחנתיים שיאפשרו לקבוע את מצב דלקת המוך ולפתח פרוטוקולים טיפוליים ברורים.

עומק הנגע העששתי ודלקת מוך

קשה לקבוע קשר בין מצב הדלקת, הפיכה או בלתי הפיכה, למצב ההיסטולוגי של המוך^{53,52}. עם זאת האם משתמשים רופאי השיניים בנתונים הקליניים והרנטגניים בצורה אופטימלית?

עומק הנגע העששתי- עמוק ועמוק ביותר

נגע עמוק יוגדר ככזה החודר רנטגנית עד לרבע הפנימי ביותר של הדנטין עם קיום של מחסום מסויד, מוגדר היטב, המפריד בין הנגע העששתי לבין המוך (תמונה 1). מאידך, נגע עמוק ביותר, יוגדר ככזה החודר לכל עוביו של הדנטין עד למוך ללא אזור של גשר דנטין מסויד (תמונה 2).



תמונה 1: נגע החודר רנטגנית עד לרבע העמוק ביותר של הדנטין עם קיום של מחסום מסויד, מוגדר היטב, המפריד בין הנגע העששתי לבין המוך.

ככל שנגע עששתי מתקדם, חיידיקים גרם שליליים מפרישים ל-LPS העוברים בדיפוזיה לאורך טובולי הדנטין לכיוון המוך. ל LPS יש נטייה להתקדם מהר יותר לאורך הטובולי מהחיידיקים עצמם. ככל שרמת ה-LPS תהיה גבוהה יותר, כך תגובת המוך תהיה חמורה יותר⁵¹.

זה כמה עשורים מקובל לחשוב כי אין כמעט קורלציה בין האבחנה הקלינית לבין המצב ההיסטולוגי של המוך⁵²⁻⁵⁴. מאמר אחד של Ricucci מ-2014 סותר עמדה זו. במאמר זה בוצעה אבחנה קלינית לפני עקירה של שן ומיד לאחר העקירה בוצעה בדיקה היסטולוגית למוך. רק ב-2 מתוך 59 שיניים שאובחנו עם מוך תקין או דלקת הפיכה אובחנה דלקת בלתי הפיכה הסטולוגית. כמו כן ב-5 מתוך 32 שיניים שאובחנו עם דלקת בלתי הפיכה נמצאו עם דלקת הפיכה הסטולוגית⁵⁵.

האבחנה המקובלת היום של דלקת מוך הפיכה או דלקת מוך בלתי הפיכה מרמזת על כך שבמקרים של דלקת בלתי הפיכה ישנן שתי אופציות טיפוליות בלבד: טיפול שורש או עקירה של השן. עם זאת, מחקרים עדכניים רומזים על כך ש-VPT כמו פולפוטומי חלקי או מלא המבוצעים על שיניים עם תסמינים התואמים דלקת בלתי הפיכה יכולים להוביל לריפוי של המוך⁵⁶⁻⁵⁸. ייתכן ובעתיד, עם התקדמות המחקר, יהיה צורך בשינוי הגדרות מצב בריאות המוך ואף הוספה של קטגוריות נוספות. כדי לענות על השאלה האם שינויים אלו יהיו אפשריים ואף יועילו לטיפול הקליני במתרפאים יש צורך בניסויים קליניים.

אתגרים בקבלת החלטות לגבי טיפול בעששת עמוקה

מניעה של דלקת סב חוד מתחילה בהחלטה האם אפשר לשמר את חיות מוך השן. עם זאת המטלה של האם דלקת המוך הפיכה או לא נשארה אתגר משמעותי⁵⁴. למרבה הצער לא קיים כלי קליני המסוגל לקבוע באיזה שלב התהליך הדלקתי נעשה לבלתי הפיך ומאפשר להחליט אם חשיפה של המוך הכרחית, או אפשר להימנע מכך.

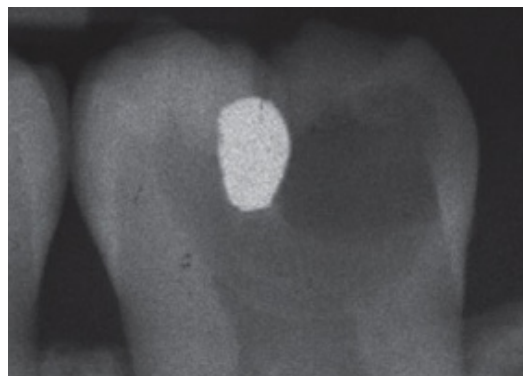
מניעה של חשיפת המוך

הגישה המקובלת של סילוק מלא של הנגע העששתי או כיפוי מוך עקיף, שהוצגה בשנות ה-60 של המאה הקודמת, הן גישות פולשניות בעלות סיכון מוגבר של חשיפת מוך הדוגלות בסילוק מלא של הנגע העששתי, או השארה של עששת שארית בלבד⁶⁴. מחקר עדכני שכלל מעקב של 5 שנים הראה שסילוק הדרגתי של נגע עששתי עמוק הוביל לחשיפת מוך פחותה, שימוש מופחת בטיפולי שורש, לפחות כאב, ולמספר גדול יותר של שיניים ששמרו על חיות המוך ביחס לקבוצה שבה בוצעה הוצאה מלאה של העששת בישיבה אחת⁶⁵.

ישנו מחסור ברור במידע לגבי הגדרה של נגע עששתי עמוק. מחקרים הראו תוצאות דומות במקרים של סילוק חלקי של עששת עמוקה עד לשליש הפנימי של הדנטין בישיבה אחת וסילוק הדרגתי של העששת. באופן משמעותי יש פחות מידע לגבי נגעים החודרים עד לרבע הפנימי של הדנטין. השארה של דנטין נגוע עלולה לגרום להתכווצות של הדנטין, ובכך לפגוע באיטום השחזור הכותרתי ולהוביל לבעיות מוך וסב חוד². הדעה המקובלת היא ששחזור כותרתי לקוי וחסר איטום כותרתי לאחר סילוק חלקי בלבד של העששת יוביל לכישלון של הטיפול וליצירה של מחלות מוך וסב חוד^{66,67}. נוסף על כך, למרות שסילוק עששת חלקי בישיבה אחת יחסוך זמן למטופל ולמטפל, אם יבחר המטופל לעבור לרופא שיניים חדש יבחין הרופא בעששת משנית ויציע טיפול נוסף פולשני יותר.

סילוק עששת הדרגתי

זוהי שיטה להסרה הדרגתית של העששת המבוצעת בשתי ישיבות. המטרה של הישיבה הראשונה היא לשנות את הסביבה הקריוגנית. מבצעים סילוק של עששת רכה עד לרמה בה שבה אפשר לבצע שחזור זמני אטום היטב. כתוצאה מכך מראה העששת משתנה עם הזמן למראה של עששת נעצרת^{68,69}.



תמונה 2: נגע החודר לכל עוביו של הדנטין עד למוך ללא אזור של גשר דנטין מסויד.

בנגע עמוק ביותר ישנם חיידקים החודרים לתוך הדנטין השלישוני והמוך^{62,63}. ב-80% מהשיניים שהוגדרו עם דלקת מוך בלתי הפיכה נמצא חדירה של חיידקים לתוך אזורים נמקיים של המוך⁵⁵. לצילומי רנטגן, אם כן, יש פוטנציאל לאפשר לנו לקבוע האם ישנה חדירה של חיידקים למוך או לא. ברוב המכריע של המחקרים העוסקים בטיפולים ויטליים (VPT) אין התייחסות לעומק העששת. הדבר יכול אולי להסביר את הקושי הגדול של קביעת פרוגנוזה של כיפוי מוך. עם זאת יש צורך במחקרים נוספים לפני שנוכל להשתמש בצילומי רנטגן לקביעה מדויקת של חדירת חיידקים למוך.

המוך זקוק לתהליך דלקתי מתון כדי להפעיל את מנגנוני הריפוי שלו²⁸. לאחר סילוק הגורם המגרה יש למוך יכולת להגביר את פעילות האודונטובלסטים (ליצירה של דנטין תגובתי) או לגרום להתמיינות של תאים פרוגניטורים (ליצירה של דנטין ריפוי) המביאה ליצירה של דנטין שלישוני. תגובת המוך לעששת משתנה על פי קצב התקדמות הנגע ועוצמת הגירוי. גירוי איטי יוביל לבנייה של דנטין שלישוני תגובתי בעוד שגירוי חזק יוביל לבנייה של דנטין מסודר פחות עם מעט מאוד עם מעט מאד טובולים ואף אטובולרי לחלוטין (Fibro-dentinogenesis)⁶³.

מחקר נוסף הראה תוצאות טובות יותר לאחר שימוש בחומר חיטוי כגון סודיום היפוכלורייט לפני ביצוע כיפוי מוך ישיר⁷⁴. מצד שני קריש הדם עשוי להכיל פקטורים התורמים לריפוי כשפרוטוקולים של רויטליזציה מצדדים ביצירה של קריש דם⁷⁵.

קלסיפיקציה של כיפוי מוך

לאור הדיווחים הסותרים לגבי אחוזי ההצלחה של כיפוי מוך נולדה ב-2018 קלסיפיקציה שנועדה לעזור בקבלת ההחלטות הקלינית².

הקלסיפיקציה מציעה טיפול נרחב יותר בחשיפה עששתית (סוג II) לעומת חשיפה לאחר חבלה (סוג I) עקב נוכחות מופחתת של חיידקים בקרב המוך. קלסיפיקציה זו נועדה בעיקר לסייע לנותני הטיפול הראשוניים בקבלת החלטות טיפוליות.

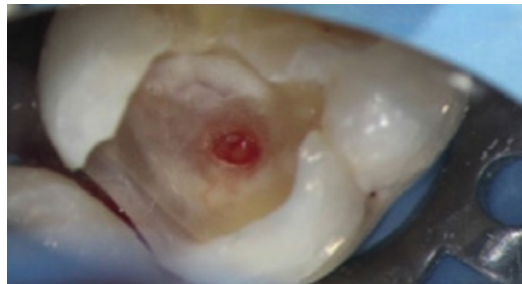
כיפוי מוך סוג I

שיטת כיפוי קונבנציונלית זו⁷² מומלצת לאחר שבר כותרת מסובך הכולל חשיפה שטחית של המוך, או לאחר פריצה איאטרוגנית לא עששתית במהלך הטיפול². שיניים אלה ייחשבו בעלות מוך בריא ולא מזהם. גורמים התורמים להצלחה של סוג כיפוי זה יהיו חשיפה קטנה (קוטר של פחות מ-1 מ"מ), המצוי בשליש הכותרתי של לשכת המוך המתאים לקרן מוך (תמונה 4).



תמונה 4: חשיפה קטנה (קוטר של עד 1 מ"מ), המצוי בשליש הכותרתי של לשכת המוך המתאים לקרן מוך.

העששת הופכת מבהירה, רכה ורטובה לכהה יותר, קשה ויבשה. בישיבה השנייה המתקיימת כמה חודשים לאחר מכן ישנו סילוק של עששת עד להגעה לדנטין קשיח על פי הכללים של Schwendicke 2106⁶⁰. בין הישיבות נעשה שימוש במצע על בסיס מימת הסיידן או ב-Hydraulic calcium silicate cement (HCSC) והשן משוחזרת בעזרת חומר שחזור ממשפחת גליונר הזכוכית GI.



תמונה 3: אזור ההרס - החלק החיצוני ביותר של הדנטין החשוף מתפרק עקב חשיפה לחומצה ואנזימים פרוטאוליטיים המופרשים מהחיידקים

התגובה הפיזיולוגית של המוך לכיפוי

לאחר חשיפת המוך ישנם תאים דמויי אודונטוב' לסטיים המסוגלים לייצר מחסום מסויד. בדיקות היסטולוגיות הראו כי המחסום המסויד מכיל פגמים רבים שדרכם יכולים לחדור חיידקים⁷⁰ במיוחד לאחר שימוש במימת הסיידן בהשוואה ל-HCSC³¹. על כן חובה לבצע שחזור אטום היטב מיד לאחר כיפוי מוך או פולפוטומי כדי למנוע חדירה של מיקרואורגניזמים.

תנאי מקדים להצלחה של כיפוי מוך היא עצירת דימום ומניעה של יצירת קריש דם בין חומר הכיפוי לרקמת המוך. הימצאות של קריש דם מגדילה את הסיכון לזיהום לאחר הטיפול^{72,71}. מחקר קליני של Baldissera מ-2013 שהשווה בין שיטות שונות לעצירת דימום בעזרת שימוש בסיליון, סודיום היפוכלורייט או כלורקסידין גלוקונט לפני כיפוי עם מימת הסיידן, לא מצא כל הבדל בביטוח מולקולות החשובות להשגת ריפוי במוך⁷³.

כיפוי מוך סוג II

אם ישנו נגע עששתי עמוק או עמוק ביותר אפשר לצפות כי חשיפת המוך תהיה מזהמת והמוך יהיה דלקתי. ייתכנו תסמינים אך לא כאלו המצביעים על דלקת מוך בלתי הפיכה. כיפוי מוך מסוג II יהיה נרחב יותר ויכלול סילוק של הנגע העששתי תחת מיקרוסקופ, עצירת הדימום יושג תוך 5 דקות בשימוש בסודיום היפוכלורית בריכוז של⁷⁶ 5.25% ושחזור תוך שימוש ב-HCSC. מעקב של שנה אחר שיטה זו מראה תוצאות מביטחות(10), עם זאת ישנו מחסור במחקר קליני. בסוג כיפוי זה חשוב מאוד להשתמש במיקרוסקופ לסילוק עששת וחומר חיטוי בריכוז גבוה, ודבר זה יכול להסביר את השוני בין המחקרים הללו לבין מחקרים ישנים יותר שהראו 5% הצלחה בלבד לכיפוי מוך במעקב של 5 שנים⁶⁵.

האם חשיפת מוך הוא גורם שלילי

חשיפת מוך תגרום לנזק בלתי הפיך לשכבת האודונטובלסטים ולמוות של תאים אודונטובלסטיים. כדי לייצר שכבה מסוידת חדשה יש צורך לגייס תאים נאו-אודונטובלסטיים. לצערנו מדובר בתהליך מורכב ביותר של גיוס תאים ממוקדים הרחוקים מהחשיפה ומהתמיינותם⁷⁷.

מנקודת המבט של הקלינאי חשיפת מוך מאפשרת הנחה של חומר ביו אינדוקטיביים ישירות על רקמת המוך. כמו כן, גישה ישירה למוך מאפשרת הערכה של בריאות המוך. מצד שני הימנעות מחשיפת מוך תקטין את הסיכון לזיהום חיידקי ותשמר את השכבה האודונטובלסטיית שתקל על הנחת דנטין שלישוני.

ההשוואה בין גישות טיפוליות שונות של עששת עמוקה ועששת עמוקה ביותר מורכבת ועל כן נמשך הדיון בספרות לגבי השאלה האם לשמר שכבת דנטין או לפרוץ למוך. לרוב, אנדודונטים יתמכו בסילוק מלא של רקמת הדנטין וכיפוי מוך ישיר, בעוד קריולוגים יצדדו בשימור שכבת דנטין ככל שהדבר אפשרי^{79,78,10}.

טיפול בחשיפת מוך

פעמים רבות ישנו בלבול כשמדברים על כיפוי מוך לעומת פולופוטומי. בפולופוטמי ישנה הסרה של 2-3 מ"מ של רקמת מוך מאזור הפריצה כדי לסלק רקמת מוך מודלקת ומזהמת. כיפוי מוך לא מערב הסרה של רקמת מוך בכלל אלא ישנה הנחה של ביו-חומרים ישירות על רקמת המוך⁸⁰. מיד לאחר חשיפת מוך כתוצאה מחבלה ניתן להניח את חומר החבישה ישירות על המוך החשוף, עם זאת היות והמוך חשוף לחלל הפה מקובל להסיר את השכבה העליונה של המוך. מחקרים הראו כי לאחר 24 שעות של חשיפה הזיהום החיידקי חודר לכדי 1.5 מ"מ לתוך רקמת המוך⁸¹.

נגע עששתי עמוק יעורר תגובה הגנתית של המוך בשילוב עם תגובה דלקתית. חומרי כיפוי יכולים להגן על רקמת המוך אך ייתכן ולא יגרמו לסיום התהליך הדלקתי באזור החשוף. על כן מומלץ להסיר 2-3 מ"מ של רקמת מוך בפולופוטומי חלקי. מבחינה ויזואלית של המוך, הקביעה אם המוך מודלק או לא עשויה לא להיות מדויקת מספיק. לפני הנחת חומר הכיפוי יש לחטא את החלל ואז אזור המוך החשוף. חומר הבחירה הוא סודיום היפוכלורית⁸²⁻⁸⁴.

דלקת מוך ואבחון בתוך הפה

תהליך דלקתי הוא הרסני מטבעו. עם זאת הוא חיוני כדי לעודד ריפוי. בקליניקה מחלקים את התהליך הדלקתי להפוך כך שהוצאה של הגורם המגרה יעצור את התהליך הדלקתי ויאפשר ריפוי, או לבלתי הפיך שבו הנזק נרחב ביותר והאפשרות הטיפולית היחידה היא הסרה מלאה של רקמת המוך. קביעה אם התהליך הדלקתי הוא הפיך או לא על ידי שימוש בכלים האבחנותיים הקיימים כיום הינו לא פרדיקטבילי⁵³.

חומרים לביצוע כיפוי מוך

חומרי כיפוי מוך חייבים להיות בעלי שלוש תכונות עיקריות:

1. להיות בעלי יכולת לאטום באופן מידי את חלל הלשכה על מנת לשמור על המוך במהלך השבועות הראשונים שבמהלכם ייווצר גשר הדנטין.

2. להיות ביוקומפקטביליים ולא רעילים לרקמה.

3. להיות בעלי תכונות ביו-אקטיביות שמערך דדות את התהליך הביולוגי המוביל ליצירה של מחסום מסויד בנקודת המגע שבין הרקמה לחומר הכיפוי.

במשך שנים, חומר ברירת המחדל לכיפוי מוך היה מימת הסידן. חומר זה אומנם מעודד יצירה של מחסום מסויד^{90,89,32} אך המחסום הנוצר לא אחיד ולא מקושר לקיר הדנטין כך שהמחסום הנוצר אינו איכותי^{91,31}.

מחקרים עדכניים מראים תוצאות טובות יותר לאחר שימוש בסוגים שונים של HCSC ובעיקר MTA ו-BIODENTINE⁹². ישנו מחסור במחקרים איכותיים המשווים בין חומרי הכיפוי השונים כך שאי אפשר לקבוע איזה חומר הוא האיכותי ביותר למטרה זו.

MTA מונח ישירות על המוך בעזרת מכשיר ייעודי. את ה-MTA לא דוחסים לתוך החלל אלא מצמידים בעדינות כנגד קירות הדנטין והמוך בעזרת פניי נייר עבים או כדורית צמר גפן. ל-MTA לוקח כ-4 שעות להגיע להתקשות מלאה. בשנים האחרונות יצאו לשוק חומרים חדישים לרבות BIODENTINE בעלי זמן התקשות של פחות מ-15 דקות המומלצים לביצוע VPT בישיבה אחת. המחסום המסויד הנוצר תוך שימוש בסוגים שונים של MTA איכותי יותר מזה המתקבל משימוש במימת הסידן³¹.

עד לפיתוחם של כלים אבחנתיים חדשים, רופאים חייבים להסתפק בכלים הקיימים של היסטוריה דנטלית ובדיקות רגישות. אופציה נוספת היא הערכה של אפשרות עצירת הדימום ברקמת המוך. הנחה של כדורית צמר גפן לחה למשך 5 דקות אמורה להספיק לעצירת דימום במוך בריא. במידה והדימום נמשך מעבר לכך, הדבר מרמז על מוך מודלק וצורך בהסרה נוספת של רקמת מוך עד להגעה לרקמה בריאה.

פרוצדורת כיפוי המוך

המטרה הראשונית של כיפוי מוך היא להגן על רקמת המוך החשופה מגירויים חיצוניים ובעיקר חיידקים. במשך שנים רבות העריכו שהגורם היחיד הקובע את הצלחת הכיפוי הוא השגת איטום כותרתי⁸⁵. בשנות ה-90 של המאה ה-20 בוצעו מספר מחקרים תוך שימוש בחומרים מרוכבים הנקשרים לדנטין⁸⁶. עם זאת לאחר מספר חודשים הייתה הפרדות של הקשר בשולי השחזור שאפשר חדירת חיידקים וגרם לכישלון של הטיפול^{88,87}. השימוש בחומרים רזיניים הופסק ופותחו חומרים ביואקטיביים שמטרתם לעודד יצירה של גשר מסויד⁸⁹.

מחקר מ-2014 הראה כי במקרים רבים בהם אובחנה דלקת בלתי הפיכה, הרקמה הדלקתית הייתה ברובה בלשכת המוך בעוד רקמת המוך בתוך השורשים הייתה נקייה מדלקת⁵⁵.

לאור ממצאים אלו הוצע ביצוע של פולפוטומי צווארי כחלופה לכיפוי מוך ישיר. שיטה זו מקובלת מאד בפדודונטיה, וזאת כדי לנסות ולשמר את החיות של שיניים צעירות מתפתחות. שימוש בשיטה זו בשיניים בוגרות נמצא עדיין בשלבי מחקר ראשוניים ויש צורך במחקר נוסף בתחום זה⁵⁸.

תוצאות

אחוזי ההצלחה של כיפוי מוך לאחר חשיפה עששתית שונים מאוד בין מחקרים שונים. Marques הראה בשנת 2015 יותר מ-91% הצלחה במעקב של 3 שנים תוך שימוש בפרוטוקול כיפוי מסוג 10¹⁰. בספרות מתוארים שני סוגים של כישלון לכיפוי מוך: 1. כישלון מוקדם, בתוך מספר ימים לאחר הטיפול המוביל לדלקת מוך סימפטומטית. 2. כישלון מאוחר המתגלה כמה חודשים לאחר הטיפול המאופיין בנגע סב חודי המקושר לנמק של המוך ולזיהום של התעלה. כישלון מוקדם עשוי להיות תוצאה של אבחון שגוי של מצב המוך והסרה לא מספיקה של רקמת מוך. כישלון מאוחר יכול לנבוע מאיטום לקוי של השחזור והמחסום המסויד המאפשרים חדירה של חיידקים ויצירה של זיהום שניוני. אומנם מספר המאמרים המדברים על פולפטומי כותרתי עלה בשנים האחרונות אך אלה כוללים תיאורי מקרה בלבד⁹³.

יש צורך במחקר איכותי כדי שאפשר יהיה לקבוע שפולפטומי כותרתי יכול להיחשב כטיפול סופי לשיניים עם דלקת מוך בלתי הפיכה.

מסקנות

שמירה על חיות המוך ופיתוח פרוטוקולים לטיפול מבוססים ביולוגית הם בליבה של הטיפול בעששת עמוקה. אפשר להימנע מחשיפת מוך בשיניים עם עששת עמוקה ללא סימפטומים על ידי הסרה סלקטיבית של העששת ושחזור, וזאת בישיבה אחת או שתיים. הסרה לא סלקטיבית של העששת תוביל למקרים רבים יותר של חשיפת מוך. על סמך המידע הקיים בתחום אפשר להשתמש ב VPT אשר יוביל לתוצאות חיוביות. מנקודת המבט המדעית יש צורך לקדם את ההבנה של תהליך הדלקת, ריפוי ויחסי הגומלין בין חומרים שונים לרקמת המוך וזאת כדי להעמיק את ההבנה וליצור כלים אבחנתיים וטיפוליים חדישים.

References

1. Nyvad B., Crielaard W., Mira A., Takahashi N., Beighton D. Dental caries from a molecular microbiological perspective. *Caries Research* 2013;89-102. Doi: 10.1159/000345367.
2. Bjørndal L, Kirkevang LL, Whitworth J. Textbook of endodontology. 2018.
3. Innes N. P.T., Frencken J. E., Bjørndal L., et al. Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Terminology. *Advances in Dental Research* 2016;28(2):49-57. Doi: 10.1177/0022034516639276.
4. Bjørndal L, Simon S., Tomson P. L., Duncan H. F. Management of deep caries and the exposed pulp. *International Endodontic Journal* 2019;52(7):949-73. Doi: 10.1111/iej.13128.
5. Wolters W. J., Duncan H. F., Tomson P. L., et al. Minimally invasive endodontics: a new diagnostic system for assessing pulpitis and subsequent treatment needs. *International Endodontic Journal* 2017;8:25-9. Doi: 10.1111/iej.12793.
6. Warfvinge Johan, Bergenholtz Gunnar. Healing capacity of human and monkey dental pulps following experimentally-induced pulpitis. *Dental Traumatology* 1986;2(6):256-62. Doi: 10.1111/j.1600-9657.1986.tb00158.x.
7. Bjørndal L., Laustsen M. H., Reit C. Root canal treatment in Denmark is most often carried out in carious vital molar teeth and retreatments are rare. *International Endodontic Journal* 2006;39(10):785-90. Doi: 10.1111/j.1365-2591.2006.01149.x.
8. Bjørndal L., Larsen T., Thylstrup A. A clinical and microbiological study of deep carious lesions during stepwise excavation using long treatment intervals. *Caries Research* 1997;31(6):411-7. Doi: 10.1159/000262431.
9. Banerjee A., Frencken J. E., Schwendicke F., Innes N. P.T. Contemporary operative caries management: Consensus recommendations on minimally invasive caries removal. *British Dental Journal* 2017;223(3):215-22. Doi: 10.1038/sj.bdj.2017.672.
10. Marques Miguel Seruca, Wesselink Paul R., Shemesh Hagay. Outcome of Direct Pulp Capping with Mineral Trioxide Aggregate: A Prospective Study. *Journal of Endodontics* 2015;41(7):1026-31. Doi: 10.1016/j.joen.2015.02.024.
11. Taha N. A., Ahmad M. B., Ghanim A. Assessment of Mineral Trioxide Aggregate pulpotomy in mature permanent teeth with carious exposures. *International Endodontic Journal* 2017;50(2):117-25. Doi: 10.1111/iej.12605.
12. Simon S., Perard M., Zanini M., et al. Should pulp chamber pulpotomy be seen as a permanent treatment? Some preliminary thoughts. *International Endodontic Journal* 2013;46(1):79-87. Doi: 10.1111/j.1365-2591.2012.02113.x.
13. Rando Kjøll, Glantz Per Olof. On cantilever loading of vital and non-vital teeth an experimental clinical study. *Acta Odontologica Scandinavica* 1986;44(5):271-7. Doi: 10.3109/00016358609004733.
14. Paphangkorakit J, Osborn J W. Discrimination of hardness by human teeth apparently not involving periodontal receptors. *Archives of Oral Biology* 1998;43(1):1-7. Doi: 10.1016/s0003-9969(97)00090-3.
15. Smith A. J. Pulpal responses to caries and dental repair. *Caries Research* 2002;223-32. Doi: 10.1159/000063930.
16. Stanley Harold R. Pulp capping: Conserving the dental pulp-Can it be done? Is it worth it? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1989;68(5):628-39. Doi: 10.1016/0030-4220(89)90252-1.
17. Schwendicke Falk, Stolpe Michael. Direct pulp capping after a carious exposure versus root canal treatment: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Endodontics* 2014;40(11):1764-70. Doi: 10.1016/j.joen.2014.07.028.
18. Marsh P. D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003;279-94. Doi: 10.1099/mic.0.26082-0.
19. Marsh P. D. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in Dental Research* 1994;263-71. Doi: 10.1177/08959374940080022001.
20. Chhour Kim Ly, Nadkarni Mangala A., Byun Roy, Martin F. Elizabeth, Jacques Nicholas A., Hunter Neil. Molecular analysis of microbial diversity in advanced caries. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43(2):843-9. Doi: 10.1128/JCM.43.2.843-849.2005.
21. Nadkarni Mangala A., Caldron C. Elizabeth, Chhour Kim Ly, et al. Carious dentine provides a habitat for a complex array of novel Prevotella-like bacteria. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42(11):5238-44. Doi: 10.1128/JCM.42.11.5238-5244.2004.
22. Marsh P. D. Contemporary perspective on plaque control. *British Dental Journal* 2012;601-6. Doi: 10.1038/sj.bdj.2012.524.
23. Brännström Martin, Lind Per Ove. Pulpal Response to Early Dental Caries. *Journal of Dental Research* 1965;44(5):1045-50. Doi: 10.1177/00220345650440050701.
24. Bjørndal L., Darvann T., Thylstrup A. A Quantitative Light Microscopic Study of the Odontoblast and Subodontoblastic Reactions to Active and Arrested Enamel Caries without Cavitation. *Caries Research* 1998;32(1):59-69. Doi: 10.1159/000016431.
25. Hahn Chin Io, Liewehr Frederick R. Relationships between Caries Bacteria, Host Responses, and Clinical Signs and Symptoms of Pulpitis. *Journal of Endodontics* 2007;33(3):213-9. Doi: 10.1016/j.joen.2006.11.008.
26. Smith A. J., Cassidy N., Perry H., Begue-Kirn C., Ruch J. v., Lesot H. Reactionary dentinogenesis. *International Journal of Developmental Biology* 1995;39(1):273-80. Doi: 10.1387/ijdb.7626417.

27. Kidd E. A.M., Fejerskov O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *Journal of Dental Research*, vol. 83. 2004.
28. Cooper Paul R., Takahashi Yusuke, Graham Lee W., Simon Stephane, Imazato Satoshi, Smith Anthony J. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *Journal of Dentistry* 2010;687-97. Doi: 10.1016/j.jdent.2010.05.016.
29. Mater H Lesot - Cell, 1994 undefined. Effects of biologically active molecules and dental tissue repair: A comparative review of reactionary and reparative dentinogenesis with the induction of odontoblast. *CiNiiAcJp* n.d.
30. Smith Anthony J., Duncan Henry F., Diogenes Anibal, Simon Stephane, Cooper Paul R. Exploiting the Bioactive Properties of the Dentine-Pulp Complex in Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics* 2016;47-56. Doi: 10.1016/j.joen.2015.10.019.
31. R Nair P N, Duncan H F, Pitt Ford T R, Luder H U. 1/26/2017 Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxid... Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pul 2007;41(2):128-50. Doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01329.x.
32. Glass R. L., Zander H. A. Pulp healing. *Journal of Dental Research* 1949;28(2):97-107. Doi: 10.1177/00220345490280021101.
33. NYBORG H. Healing processes in the pulp on capping; a morphologic study; experiments on surgical lesions of the pulp in dog and man. *Acta Odontologica Scandinavica* 1955;13(suppl. 16):1-130.
34. Woehrlen Arthur E. Evaluation of techniques and materials used in pulpal therapy based on a review of the literature: part I. *The Journal of the American Dental Association* 1977;95(6):1154-8. Doi: 10.14219/jada.archive.1977.0194.
35. Fuks A B, Bielak S, Chosak A. Clinical and radiographic assessment of direct pulp capping and pulpotomy in young permanent teeth. *Pediatric Dentistry* 1982;4(3):240-4.
36. Dung S. Z., Gregory R. L., Li Y., Stookey G. K. Effect of lactic acid and proteolytic enzymes on the release of organic matrix components from human root dentin. *Caries Research* 1995;29(6):483-9. Doi: 10.1159/000262119.
37. Finkelman Richard D., Mohan Subburaman, Jennings John C., Taylor Arch K., Jepsen Soren, Baylink David J. Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF- β in human dentin. *Journal of Bone and Mineral Research* 1990;5(7):717-23. Doi: 10.1002/jbmr.5650050708.
38. Begue-Kirn C., Smith A. J., Ruch J. v., et al. Effects of dentin proteins, transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and bone morphogenetic protein 2 (BMP2) on the differentiation of odontoblast in vitro. *International Journal of Developmental Biology* 1992;36(4):491-503. Doi: 10.1387/ijdb.1295560.
39. Smith A. J., Tobias R. S., Cassidy N., et al. Odontoblast stimulation in ferrets by dentine matrix components. *Archives of Oral Biology* 1994;39(1):13-22. Doi: 10.1016/0003-9969(94)90029-9.
40. Graham Lee, Cooper Paul R., Cassidy Nicola, Nor Jacques E., Sloan Alastair J., Smith Anthony J. The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. *Biomaterials* 2006;27(14):2865-73. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.12.020.
41. Galler K. M., Widbiller M., Buchalla W., et al. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *International Endodontic Journal* 2016;49(6):581-90. Doi: 10.1111/iej.12492.
42. Tomson Phillip L., Grover Liam M., Lumley Philip J., Sloan Alastair J., Smith Anthony J., Cooper Paul R. Dissolution of bio-active dentine matrix components by mineral trioxide aggregate. *Journal of Dentistry* 2007;35(8):636-42. Doi: 10.1016/j.jdent.2007.04.008.
43. Ferracane Jack L., Cooper Paul R., Smith Anthony J. Dentine matrix component solubilization by solutions at pH relevant to self-etching dental adhesives. *Journal of Adhesive Dentistry* 2013;15(5):407-12. Doi: 10.3290/j.jad.a29536.
44. Widbiller M., Eidt A., Hiller K. A., Buchalla W., Schmalz G., Galler K. M. Ultrasonic activation of irrigants increases growth factor release from human dentine. *Clinical Oral Investigations* 2017;21(3):879-88. Doi: 10.1007/s00784-016-1824-1.
45. Martin David E., de Almeida Jose Flavio A, Henry Michael A., et al. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *Journal of Endodontics* 2014;40(1):51-5. Doi: 10.1016/j.joen.2013.07.026.
46. Farges Jean Christophe, Alliot-Licht Brigitte, Renard Emmanuelle, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators of Inflammation* 2015. Doi: 10.1155/2015/230251.
47. Fitzgerald M, Chiego D J, Heys D R. Autoradiographic analysis of odontoblast replacement following pulp exposure in primate teeth. *Archives of Oral Biology* 1990;35(9):707-15. Doi: 10.1016/0003-9969(90)90093-p.
48. Feng Jifan, Mantesso Andrea, de Bari Cosimo, Nishiyama Akiko, Sharp Paul T. Dual origin of mesenchymal stem cells contributing to organ growth and repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108(16):6503-8. Doi: 10.1073/pnas.1015449108.

49. Pashley D. H. Dynamics of the pulpo-dentin complex. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 1996;104-33. Doi: 10.1177/10454411960070020101.
50. Pitts N. B. The use of bite wing radiographs in the management of dental caries: Scientific and practical considerations. *Dentomaxillofacial Radiology* 1996;25(1):5-16. Doi: 10.1259/dmfr.25.1.9084279.
51. Khabbaz Marouan G., Anastasiadis Panos L., Sykaras Sotirios N. Determination of endotoxins in the vital pulp of human carious teeth: Association with pulpal pain. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2001;91(5):587-93. Doi: 10.1067/moe.2001.113831.
52. Seltzer Samuel, Bender I.B., Ziontz Murray. The dynamics of pulp inflammation: Correlations between diagnostic data and actual histologic findings in the pulp. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1963;16(7):846-71. Doi: 10.1016/0030-4220(63)90323-2.
53. DUMMER P. M.H., HICKS R., HUWS D. Clinical signs and symptoms in pulp disease. *International Endodontic Journal* 1980;13(1):27-35. Doi: 10.1111/j.1365-2591.1980.tb00834.x.
54. Mejäre I. A., Axelsson S., Davidson T., et al. Diagnosis of the condition of the dental pulp: A systematic review. *International Endodontic Journal* 2012;45(7):597-613. Doi: 10.1111/j.1365-2591.2012.02016.x.
55. Ricucci Domenico, Loghin Simona, Siqueira José F. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. *Journal of Endodontics* 2014;40(12):1932-9. Doi: 10.1016/j.joen.2014.08.010.
56. Asgary Saeed, Eghbal Mohammad Jafar, Bagheban Alireza Akbarzadeh. Long-term outcomes of pulpotomy in permanent teeth with irreversible pulpitis: A multi-center randomized controlled trial. *American Journal of Dentistry* 2017;30(3):151-5.
57. Qudeimat M. A., Alyahya A., Hasan A. A., Barrieshi-Nusair K. M. Mineral trioxide aggregate pulpotomy for permanent molars with clinical signs indicative of irreversible pulpitis: a preliminary study. *International Endodontic Journal* 2017;50(2):126-34. Doi: 10.1111/iej.12614.
58. Taha Nesslerin A., Khazali Mohammad A. Partial Pulpotomy in Mature Permanent Teeth with Clinical Signs Indicative of Irreversible Pulpitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics* 2017;43(9):1417-21. Doi: 10.1016/j.joen.2017.03.033.
59. KT Oen, VP Thompson, D Vena, et al. Attitudes and Expectations of Treating Deep Caries: A PEARL Network Survey. *General Dentistry* 2007;55(3). Stangvaltaite Lina, Schwendicke Falk, Holmgren Christopher, et al.
60. Management of pulps exposed during carious tissue removal in adults: a multi-national questionnaire-based survey. *Clinical Oral Investigations* 2017;21(7):2303-9. Doi: 10.1007/s00784-016-2023-9.
61. Bjørndal Lars, Reit Claes, Bruun Gitte, et al. Treatment of deep caries lesions in adults: randomized clinical trials comparing stepwise vs. direct complete excavation, and direct pulp capping vs. partial pulpotomy. *European Journal of Oral Sciences* 2010;118(3):290-7. Doi: 10.1111/j.1600-0722.2010.00731.x.
62. Reeves R., Stanley H. R. The relationship of bacterial penetration and pulpal pathosis in carious teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1966;22(1):59-65. Doi: 10.1016/0030-4220(66)90143-5.
63. Baume L J. The biology of pulp and dentine. A historic, terminologic-taxonomic, histologic-biochemical, embryonic and clinical survey. *Monographs in Oral Science* 1980;8:1-220.
64. Kerkhove B. C., Herman S. C., Klein A. I., McDonald R. E. A clinical and television densitometric evaluation of the indirect pulp capping technique. *Journal of Dentistry for Children* 1967;34(3):192-201.
65. Bjørndal L., Fransson H., Bruun G., et al. Randomized Clinical Trials on Deep Carious Lesions: 5-Year Follow-up. *Journal of Dental Research* 2017;96(7):747-53. Doi: 10.1177/0022034517702620.
66. Bjørndal Lars, Thylstrup Anders. A practice-based study on stepwise excavation of deep carious lesions in permanent teeth: A 1-year follow-up study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 1998;26(2):122-8. Doi: 10.1111/j.1600-0528.1998.tb01938.x.
67. Maltz M., Garcia R., Jardim J. J., et al. Randomized trial of partial vs. stepwise caries removal: 3-year follow-up. *Journal of Dental Research* 2012;91(11):1026-31. Doi: 10.1177/0022034512460403.
68. Massler M. Treatment of profound caries to prevent pulpal damage. *The Journal of Pedodontics* 1978;2(2):99-105.
69. Bjørndal L., Larsen T., Thylstrup A. A clinical and microbiological study of deep carious lesions during stepwise excavation using long treatment intervals. *Caries Research* 1997;31(6):411-7. Doi: 10.1159/000262431.
70. Cox C. F., Bergenholtz G., Heys D. R., Syed S. A., Fitzgerald M., Heys R. J. Pulp capping of dental pulp mechanically exposed to oral microflora: a 1-2 year observation of wound healing in the monkey. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 1985;14(2):156-68. Doi: 10.1111/j.1600-0714.1985.tb00479.x.
71. Schröder U, Granath L E. Scanning electron microscopy of hard tissue barrier following experimental pulpotomy of intact human teeth and capping with calcium hydroxide. *Odontologisk Revy* 1972;23(2):211-20.
72. Schröder U. Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation. *Journal of Dental Research* 1985;64 Spec No:541-8. Doi: 10.1177/002203458506400407.

73. Baldissera Elaine Zanchin, da Silva Adriana Fernandes, Gomes Ana Paula Neutzling, et al. Tenascin and fibronectin expression after pulp capping with different hemostatic agents: A preliminary study. *Brazilian Dental Journal* 2013;24(3):188–93. Doi: 10.1590/0103-6440201302168.
74. Tüzüner T, Alacam A, Altunbas D A, Gokdogan F G, Gundogdu E. Clinical and radiographic outcomes of direct pulp capping therapy in primary molar teeth following haemostasis with various antiseptics: a randomised controlled trial. *European Journal of Paediatric Dentistry* 2012;13(4):289–92.
75. Galler K. M. Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *International Endodontic Journal* 2016:926–36. Doi: 10.1111/iej.12606.
76. Bogen George, Kim Jay S., Bakland Leif K. Direct pulp capping with mineral trioxide aggregate: An observational study. *Journal of the American Dental Association* 2008;139(3):305–15. Doi: 10.14219/jada.archive.2008.0160.
77. Hirata Azumi, Dimitrova-Nakov Sasha, Djole Stéphane Xavier, et al. Plithotaxis, a collective cell migration, regulates the sliding of proliferating pulp cells located in the apical niche. *Connective Tissue Research*, vol. 55. Informa Healthcare; 2014. p. 68–72.
78. Hilton T. J., Ferracane J. L., Mancl L. Comparison of CaOH with MTA for Direct Pulp Capping: A PBRN Randomized Clinical Trial. *Journal of Dental Research* 2013;92:S16–22. Doi: 10.1177/0022034513484336.
79. Hegde S, Sowmya B, ... S Mathew - *Journal of*, 2017 undefined. Clinical evaluation of mineral trioxide aggregate and biodentine as direct pulp capping agents in carious teeth. *NcbiNlmNihGov* n.d.
80. Löst Claus. Quality guidelines for endodontic treatment: Consensus report of the European Society of Endodontology. *International Endodontic Journal* 2006:921–30. Doi: 10.1111/j.1365-2591.2006.01180.x.
81. Cvek Miomir, Lundberg Margareta. Histological appearance of pulps after exposure by a crown fracture, partial pulpotomy, and clinical diagnosis of healing. *Journal of Endodontics* 1983;9(1):8–11. Doi: 10.1016/S0099-2399(83)80005-3.
82. Hewlett Edmond R, Cox Charles F. Clinical considerations in adhesive restorative dentistry--influence of adjunctive procedures. *Journal of the California Dental Association* 2003;31(6):477–82.
83. Sauro Salvatore, Mannocci Francesco, Toledano Manuel, Osorio Raquel, Pashley David H., Watson Timothy F. EDTA or H3PO4/NaOCl dentine treatments may increase hybrid layers' resistance to degradation: A microtensile bond strength and confocal-micropermeability study. *Journal of Dentistry* 2009;37(4):279–88. Doi: 10.1016/j.jdent.2008.12.002.
84. Kim Bo Ram, Oh Man Hwan, Shin Dong Hoon. Effect of cavity disinfectants on antibacterial activity and microtensile bond strength in class I cavity. *Dental Materials Journal* 2017;36(3):368–73. Doi: 10.4012/dmj.2016-283.
85. Bergenholtz G., Cox C. F., Loesche W. J., Syed S. A. Bacterial leakage around dental restorations: its effect on the dental pulp. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 1982;11(6):439–50. Doi: 10.1111/j.1600-0714.1982.tb00188.x.
86. Cox C F, Hafez A A, Akimoto N, Otsuki M, Suzuki S, Tarim B. Biocompatibility of primer, adhesive and resin composite systems on non-exposed and exposed pulps of non-human primate teeth. *American Journal of Dentistry* 1998;11 Spec No:S55–63.
87. Pameijer C H, Stanley H R. The disastrous effects of the "total etch" technique in vital pulp capping in primates. *American Journal of Dentistry* 1998;11 Spec No:S45–54.
88. Bergenholtz G. Evidence for bacterial causation of adverse pulpal responses in resin-based dental restorations. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2000:467–80. Doi: 10.1177/10454411000110040501.
89. Pitt Ford Thomas R., Torabinejad Mahmoud, Abedi Hamid R., Bakland Leif K., Kariyawasam Stalin P. Using mineral trioxide aggregate: As a pulp-capping material. *Journal of the American Dental Association* 1996;127(10):1491–4. Doi: 10.14219/jada.archive.1996.0058.
90. Tronstad Leif. Reaction of the exposed pulp to Dycal treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1974;38(6):945–53. Doi: 10.1016/0030-4220(74)90348-X.
91. Cox C. F., Sübay R. K., Ostro E., Suzuki S., Suzuki S. H. Tunnel defects in dentin bridges: Their formation following direct pulp capping. *Operative Dentistry* 1996;21(1):4–11.
92. Kundzina R., Stangvaltaite L., Eriksen H. M., Kerosuo E. Capping carious exposures in adults: a randomized controlled trial investigating mineral trioxide aggregate versus calcium hydroxide. *International Endodontic Journal* 2017;50(10):924–32. Doi: 10.1111/iej.12719.
93. Kunert Gustavo Golgo, Kunert Itaborai Revoredo, da Costa Filho Luiz Cesar, de Figueiredo José Antônio Poli. Permanent teeth pulpotomy survival analysis: Retrospective follow-up. *Journal of Dentistry* 2015;43(9):1125–31. Doi: 10.1016/j.jdent.2015.06.010.