

MTA의 특성과 임상적 적용

김동진, 조진형, 곽은정, 박원서, 정복영, 김기덕, 방난심
연세대학교 치과대학 통합진료학과

ABSTRACT

Properties and Clinical Application of MTA

Dongjin Kim, Jinhyung Cho, Eunjeong Gwak, Wonse Park, Bock-Young Jung,
Kee-Deog Kim, Nan-Sim Pang

Department of Advanced General Dentistry, College of Dentistry, Yonsei University

Mineral trioxide aggregate (MTA) is a calcium silicate-based cement commonly used in endodontic procedures involving pulpal regeneration and hard tissue repair, such as pulp capping, pulpotomy, apexogenesis, apexification, perforation repair, and root-end filling. Since MTA's introduction in 1993, numerous studies have been published regarding various aspects of this material. The purpose of this paper was to review the composition, properties, biocompatibility, and to give evidence-based recommendation for the clinical use of these materials.

Key words : MTA, Mineral trioxide aggregate

서 론

대부분의 근관치료의 실패는 치근단 조직으로 세균 및 그 외 자극원이 유입되면서 발생한다. 따라서, 근관치료의 성공은 근관계(root canal system)와 그 주변 조직을 서로 연결하는 근관와동이나 치근단공(apical foramina), 부근관(accessory canals) 등의 경로를 밀폐하는 것에 달려 있다. 이를 위한 이상적인 충전 물질은 재료의 독성이 없고, 압을 유발하지 않으며, 생체 친화성이고 또한 조직액에 용해가 없으며, 특히 수분이 있는 상태에서 밀폐효과가 좋아야 한다¹. 1993년 미국 Loma Linda 치과대학의 Dr. Torabinejad에 의해 고안된 Mineral trioxide aggregate (MTA)는 근관치료 수술의 치근단 역충전 재료로 개발되었다. 이 재료는 1995년 미국 특허를 받으며 Federal Drug

Administration (FDA)의 인증을 받아 ProRoot MTA (Tulsa Dental Products, Tulsa, OK, USA)라는 상품명으로 출시되었고, 치근 천공의 재료로 사용했을 때, MTA가 IRM이나 아말감에 비해서 미세 누출이 적었고, 과충전 경향이 낮음을 보고하였다². 이 보고를 시작으로 MTA는 점차 pulp capping, pulpotomy, apexogenesis, 개방성 치근을 가지는 치아에서 치근단 형성을 위한 재료로서, 또한 perforation repair, 그리고 경우에 따라 이상이 있는 근관의 충전재료까지 그 영역을 넓히며 널리 사용되고 있다³. 이에 MTA의 성분과 화학적, 물리적, 생물학적 성질에 대해 고찰해 보고, 임상적으로 어떻게 적용되는지 알아보려고 한다.

본 론

1. 구성 성분

MTA가 소개된 이후, 그 화학적인 구성 성분이나, 물리적 성질, 또한 생체에 적용하였을 때 그 적합성 및 임상

Correspondence : Prof. Nan-Sim Pang
Department of Advanced General Dentistry, College of Dentistry, Yonsei University, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel: +82-2-2228-8982, fax: +82-2-2227-8906
E-mail: pangns@yuhs.ac
Received: September 12, 2016; Revised: September 30, 2016; Accepted: October 10, 2016

적인 적용법 등에 관한 연구가 쏟아져 나오며 지대한 관심을 받게 되었다. 기본적으로 MTA는 물과 반응하여 콜로이드상의 젤 형태로 되었다가 경화되는데, 이는 일반 건축용 시멘트와 비슷한 취급방법과 경화과정, 성분 등이 유사하기 때문이다.

1995년에 출시된 MTA는 50~75% (무게비)의 calcium oxide와 15~25% (무게비)의 silicon dioxide로 구성되어 있다고 미국 FDA 특허 원본에 명시되어 있다. 이 두 성분이 섞이면서 MTA의 주성분인 tricalcium silicate $[(CaO)_3SiO_2]$, dicalciumsilicate $[(CaO)_2SiO_2]$, tricalcium aluminate $[(CaO)_3AlO_3]$, tetracalcium aluminoferrite $[(CaO)_4Al_2O_3Fe_2O_3]$ 가 형성이 되고, 부가적으로 Gypsum $[CaSO_4 \cdot 2H_2O]$ 및 방사선 불투과성을 보이기 위한 Bismuthoxide $[Bi_2O_3]$ 가 첨가되어 있다⁴.

Estrela 등은 여러 세균을 이용하여 MTA, 건축용 시멘트 (Portland cement), calcium hydroxide paste 및 Dycal의 항균작용을 연구하면서 Portland cement는 MTA와 같은 화학적 성분을 가지고 있다고 MTA에 대한 최초의 연구를 하였다⁵. 또한, Funteas 등은 1995년 특허를 받은 초기의 MTA는 Portland cement와 bismuth oxide를 제외하고는 14개의 성분이 다름이 없음을 주장하였다⁶. Portland cement와 MTA의 유사성은 우연이 아니라 미국 FDA 특허 원본에서도 ‘기본 원소는 Portland cement의 구현’이라고 밝히고 있으며, MTA가 Portland cement로 대체될 수 있다고 진술하였다⁴. 이에 고가의 MTA보다 Portland cement를 사용하자는 시도도 있었지만, 후속 연구에서 Portland cement를 MTA 대신 임상적으로 적용하기에 불리한 점들이 나타났다.

후속 비교 연구에서 Portland cement는 MTA보다 Cu, Mn, Sr, Pd, As 등의 중금속 비율이 높은 것으로 나타났고, 이 중에서 As는 MTA보다 6배나 높은 것으로 밝혀졌다⁷. 또한, MTA에 비해 용해도가 높아 밀폐 능력이 떨어지고, 염증 조직 등의 산성 환경에 놓일 경우, Carbonate에 의해 carbonation되기 쉬운데, 이럴 경우 인장 강도 및 탄성 등의 물성 등이 약해진다고 하였다⁸. 또한, 충전 물질로 사용될 경우, 교합력에도 안정적일 수 있도록 적당한 압축강도가 필요한데, Portland cement는 MTA에 비해 압축강도가 낮아서 불리하고, 경화팽창량이 커서 근관 충전물질로 사용 시 치근 파절을 야기할 가능성이 있다고 하였다⁹. 그리고, 조직 손상 후, 완벽한 회복이 되려면 적당량의 칼슘이온이 방출되어야 하는데 Portland cement의 경우, MTA보다 방출량이 낮아 온전한 회복이 불가능

할 수 있다고 하였다¹⁰.

MTA가 portland cement보다 임상적으로 적용하기에 유리한 점이 많지만, 단점도 있다. MTA의 단점으로는 높은 가격, 조작의 어려움, 변색 가능성, 크롬 등의 중금속 함유 그리고 제거가 어렵다는 점이 있다³. 또한 긴 경화 시간이 MTA의 단점으로 보고되었는데, Islam 등은 white MTA (WMTA)와 gray MTA (GMTA)의 경화 시간이 각각 140분, 175분이라고 결론지었다⁹. 이러한 긴 경화 시간으로 인하여 상부 수복을 위한 추가적인 내원이 필요하고, 느린 경화 과정 중에 물성의 변화가 생길 수 있으며, 충전 직후 세척액에 의해 용해될 가능성이 높다¹⁰.

현재는 이러한 MTA의 단점을 보완하기 위해 여러 나라에서 독자적인 MTA를 개발하고, 특히, 2013년에 재료 특허가 만료됨에 따라 추가적인 성분 변화를 통해 물성의 개선을 시도하고 있다.

2. 화학적 특성

1) 경화 반응

MTA는 Portland cement를 기준으로 개발된 것이기에 물을 가하면 콜로이드성 젤상이 되면서 경화된다. 이 혼합물의 특성은 온도나, 압력, 습도, 재료의 종류 등에 의해 좌우되나 분말/액 비율에 가장 영향을 많이 받으며, MTA 제조사에 의해 권장되는 분액비는 약 3:1이다.

MTA 분말이 물과 섞이게 되면, calcium hydroxide와 calcium silicate hydrate가 처음 생성되고, 다공성의 콜로이드성 젤상이 된다. 이후에도 물이 있는 상태에서 calcium silicate는 가수분해를 일으켜 calcium hydroxide와 저염기의 calcium silicate hydrate를 생성한다. 이에 대한 반응은 아래와 같다¹¹.



시간이 지나면서 칼슘 침전물이 계속해서 생성되고, 이에 따라 calcium silicate의 양은 계속 줄어들게 되는데, 이때 생성된 칼슘 침전물에서 지속적으로 calcium hydroxide가 생성되면서 높은 염기성 (약 pH 12.5)을 유지하게 된다. Calcium hydroxide의 생성이 어느 성분에서 유래하는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. Camilleri 등은 dicalcium silicate와 tricalcium silicate가 물과 반응 후에 calcium hydroxide가 생성된다고 하였고¹¹, Dammaschke 등은 tricalcium aluminate의 수화 과정에서

hydroxide가 생성된다고 하였다⁸.

MTA의 구성성분 중 tricalcium silicate는 시멘트의 초기 강도에 중요한 calcium silicate hydrate를 형성하고, Dicalcium silicate hydrate는 tricalcium silicate보다 더 늦게 물과 반응하여 후반기의 강도에 중요하게 작용하는 것으로 알려져 있다¹². 또 다른 구성성분인 Bismuth oxide는 산성환경(염증조직)에서 잘 용해되는데, 이는 MTA 생체 적합성을 저하시키고, healing에 관련된 세포 증식에도 악영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹³.

2) pH

MTA가 물과 혼합되고 난 직후의 pH는 10.2이며, 이후 계속 상승하여 약 3시간 후에 12.5까지 올라간 후 어느 정도 지속된다. 이는 칼슘이 유리되고 calcium hydroxide가 형성되어 높은 pH를 유지하는 것으로 알려져 있으며⁴, gray MTA와 white MTA 간에는 후자가 더 높은 값을 보였다. 이러한 GMTA와 WMTA 간의 pH 차이는 물과 혼합한 60분 후에 더욱 현저하게 나타났다¹⁴.

3. 물리적 특성

1) 경화 시간(Setting time)

MTA를 3:1의 분액비로 섞었을 때, 경화 시간은 Gandolfi 등은 MTA의 최종 경화 시간을 170분이라고 보고하였으며¹⁵, Ber 등은 202분의 경화 시간을 발표하였고¹⁶, Islam 등은 white MTA (WMTA)와 gray MTA (GMTA)의 경화 시간이 각각 140분, 175분이라고 결론지었다⁹. 이는 기존 수복물인 아말감, GI, IRM보다 더 긴 수치로, MTA의 결점 중 하나로 볼 수 있다. 이를 해결하기 위해 기존 MTA에 첨가물을 넣거나, 용액의 성분을 바꾸는 등의 연구가 계속되었다. Wiltbank 등은 portland cement의 경화촉진제로 잘 알려진 calcium chloride, calcium nitrate, calcium formate 등을 GMTA에 적용하였을 때, 경화 시간이 확연하게 감소함을 보였다고 하였다¹⁷. Ber 등은 증류수 대신 15% Na₂HPO₄를 액체로 사용하였을 때, WMTA의 경화 시간이 감소하는 것을 보였고, 이는 경화 후, 인장 강도, pH 등의 다른 물리, 화학적 특성에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다¹⁶.

2) 경화 팽창(Setting expansion)

MTA는 수분의 첨가로 인하여 경화 팽창하는 성질이 있는데 이로 인하여 우수한 밀폐력과 변연 적합성을 나타낸다¹. 하지만 이러한 팽창이 과도할 경우 취약한 치근

단부의 파절을 야기할 수 있으며, 체적 안정성이 저하된다¹⁸. Gandolfi 등은 WMTA의 0.77% 팽창을 확인하였고¹⁵, Islam과 Chng 등은 GMTA와 WMTA가 각각 0.28%, 0.3%의 팽창을 나타내었다고 보고하였다⁹. Wiltbank 등은 30일 동안 MTA의 0.7% 부피 증가를 발표하였으며¹⁷, Storm 등은 멸균 증류수에서 GMTA의 1.02%, WMTA의 0.08%, Portland cement의 0.29% 팽창을 보고하였다¹⁹. 강 등은 Ortho MTA, WMTA, White portland cement의 경화 팽창을 비교하였는데, OrthoMTA의 경화 팽창률은 $0.08 \pm 0.02\%$ 이었고, ProRoot white MTA, White portland cement는 각각 $0.28 \pm 0.06\%$, $0.80 \pm 0.25\%$ 였다. 각 연구에서 경화 팽창 정도가 차이가 나는 이유는 현재까지 보고된 MTA의 물리적성질에 대한 연구들은 측정 방법이나 기구에 있어서 표준화되어 있지 못하고, 이상적인 규격 또는 제한점이 제시되어 있지 않기 때문인 것으로 사료된다.

3) 용해도(Solubility)

MTA의 용해도에 관해서는 대부분 낮거나 없다고 보고되고 있으나, 여전히 논쟁 중이고, 장기간으로 보았을 때, 용해도가 증가했다는 보고도 있다²⁰. WMTA와 GMTA를 비교하였을 때, WMTA가 더 높은 용해도를 보였고⁹, 분액비가 낮을수록 MTA의 공극률(porosity)과 용해도가 높게 나타났다²¹. 여러 연구에서 다른 용해도가 나타나고 있는 것은 용해도 측정방법 및 수화시간, MTA의 형태, 분액비가 다른 것에 기인한 것으로 사료된다.

4) 압축 강도(Compressive strength), 굴곡 강도(Flexural strength), Push-out strength

MTA의 압축강도는 MTA의 수화반응 24시간 후엔 아말감, IRM에 비해 작지만, 3주 정도 지나면 강도가 비슷해진다. 이는 MTA의 구성 성분중 dicalcium silicate의 수화 반응 속도가 tricalcium silicate의 반응 속도보다 느린 것에 기인한다¹². 또한, 압축 강도는 일반적으로 MTA 충전시의 응축력에 크게 좌우되지 않는 것으로 나타났다²².

굴곡 강도는 재료의 한 군데를 물리고 기계적으로 접어 구부리기를 반복하여 몇 번에서 절단되는지를 측정해 봄으로써 측정되는 강도이다. MTA의 경우 한 면이 아닌 양면에서 수분 공급하여 24시간 후 측정된 굴곡 강도가 더 강하게 나타났다²³.

Push-out strength는 perforation repair 후 material이 tooth function에 의해 버틸 수 있는지의 여부를 판단하는 요소로, MTA는 IRM이나 Super EBA보다 낮은 강도를 나타내었다⁴.

여러 연구들을 비교해 보았을 때, MTA의 압축 강도, 굴곡 강도, Push-out strength 등의 물리적 특성들은 충분한 수분을 제공 받을 시에 증가하는 것으로 나타났다⁴.

5) 방사선불투과성(Radiopacity)

MTA의 방사선불투과성은 aluminum 7.17 mm에 해당한다. Gutta-percha는 6.6, 일반적인 root canal sealer는 약 3 이하를 보이며, MTA가 등장하기 전에 치근단 역충진재로 사용해오던 Super EBA cement나 IRM은 5~8 mm 정도로, 이들보다는 높은 값이다²⁴. WMTA의 경우, GMTA와 제조 시 들어가는 bismuth oxide 양은 같으나, WMTA의 방사선불투과성이 높게 나타나는 이유는 WMTA의 다른 구성 성분이 원인일 수 있다고 하였다⁹.

6) 입자 크기(Particle size)

제조사사의 설명서와 MTA의 특허에 의하면 MTA 많은 부분이 portland cement와 유사하다고 하였는데²⁵, 시멘트의 취급 방법은 입자의 크기와 모양에 따라 다르다. Dammaschke 등에 의하면 WMTA의 기계적 및 생체친화성은 입자가 균일하고 표면형태 때문이라고 하였다²⁶. 또한 입자 크기에 대해서는 WMTA의 입자가 GMTA보다 더 미세하였다는 보고가 있으며²⁵, portland cement는 GMTA와 많이 흡사하다 하였다²⁷. GMTA 분말의 입자 크기는 1~10 μm라고 한 반면, Camilleri는 WMTA의 입자 크기는 1 μm 이하에서 약 30 μm라고 하였다²⁸. 시멘트의 물리적 성질은 결정크기에 따라 다른데, 입자가 작을수록 혼합하는 액체와의 접촉 면적이 크기 때문에 초기 강도가 더 커지고 또한 취급도 더 용이하다. 최근 연구에 의하면 MTA의 어떤 입자크기는 1.5 μm 정도여서 일부 상아세관 안에 침투가 가능할 정도이다²⁷. 이런 것이 물과 혼합되고 난 후 hydraulic sealing을 형성하여 MTA의 밀폐에 중요한 효과를 얻지 않는가 하는 주장도 있지만, 이는 도말층을 제거하고 난후 상아세관이 개방되었을 때의 현상이기에 임상적으로는 좀 더 고려할 필요가 있다.

7) 미소 경도(Microhardness)

미소 경도는 결정의 어느 점이 나타내는 경도를 나타내는 척도로, 조성이나 결정 또는 그 방향에 따라 경도가 다른 것으로 이 경도가 재료의 연구에 사용된다. MTA의 미소경도는 pH, 두께, 응축 압력, 기포, 산부식, 습도, 온도 등에 영향을 받는다²⁶. 보통 MTA의 hydration phase 때 cubic 격자 사이로 needle-like 격자가 형성되어 성장

하면서 미소경도가 증가하는데 산성 환경에서는 이러한 needle-like 격자가 형성되지 않아 미소경도가 감소하게 된다²⁹. 또한, MTA의 구성 및 술자의 테크닉에 관계없이 MTA의 두께가 두꺼울수록 미소 경도 증가하였고³⁰, 낮은 습도, 낮은 pH, chelating agent의 존재(EDTA), 응축 시의 압력이 많을수록 미소 경도 감소하는 경향을 나타내었다³¹.

8) 파절 저항(Fracture resistance)

양의 미성숙 치근에 MTA를 open apex의 apical barrier로 사용한 실험에서, 30일 후에는 해당 치아의 명확한 파절저항성이 증가하지 않았지만, 1년 후에는 대조군과 calcium hydroxide와 비교해 보았을 때, 파절저항이 확연히 증가한 것이 드러났다. 이 결과에 대해, 면역형광법을 이용해 연구한 결과, metalloproteinase-2의 tissue inhibitor (TIMP-2)가 MTA 실험군의 치아에서만 나타났다. TIMP-2는 콜라겐의 파괴를 막아 결과적으로 파절에 대해 저항력을 갖게 한다³².

9) 이종 MTA

1990년 초반에 개발된 Mineral Trioxide Aggregate는 우선 재료 자체가 고가이고, 다루기가 어려우며, 경화시간이 길고 또한 변색을 유발할 수 있다는 것이다. 재료가 비싸다는 것은 동등한 성분과 치료 결과를 갖지만 좀 더 저렴한 것을 원하는 임상가들의 요청과 또 다른 개발회사의 움직임을 가져왔다.

WMTA는 2002년에 개발되었는데, 기존의 GMTA가 치아의 변색 등을 야기한 것에 비해 심미성을 개선시켰으며, 철을 함유하지 않고, 철알루미늄 사석회(tetracalcium aluminoferrite)의 함량이 낮다³³.

2001년도에는 브라질의 Angelus 회사가 그 성분이 비슷하나 저가인 MTA Angelus (Angelus, Londrina, PR, Brazil)을 개발하여 공급하였는데, 이는 calcium sulfate dehydrate를 제거하여 기존의 커다란 단점이었던 경화시간을 획기적인 10분으로 단축시켰다³⁴.

2007년 출시된 BioAggregate는 MTA와 유사한 구성 성분을 가지고 있으나 독성이 있다 알려진 aluminum이 없고, calcium phosphate를 함유하며 또 다른 특징으로는 방사선불투과성을 위해 bismuth oxide대신 tantalum oxide를 가지고 있다는 것이다³⁵.

이외에도 CPM (Egeo S.R.L., Buenos Aires, Argentina), Ortho MTA (BioMTA, Seoul, Korea), Endocem MTA (Marchi, Wonju-si, Korea) 등 이외에도 다양한 MTA가 개발,

소개되었다. 이들은 GMTA의 실질적인 구성이 75%의 Portland cement와, 5%의 칼슘, 그리고 방사선 불투과성을 위한 20%의 bismuth oxide로 되어 있는 것에 비해 80%의 Portland cement와 20%의 bismuth oxide로 되어 있고, 새로 구성된 MTA는 비소성분이 적음을 주장하거나 또는 두 재료 모두 인체에 무해할 만큼 소량의 비소를 보고 하였다³⁵. Chang 등은 ProRoot MTA와 Ortho MTA 내의 중금속 비교를 위해 각 재료를 염산과 질산에 녹인 다음, 물질 내의 As, Cr, Cr⁶⁺ 그리고 Pb의 함량을 조사한 결과 ProRoot MTA의 As는 1.16 ppm을 보였으나 Ortho MTA에서는 검출되지 않았고, Cr⁶⁺ 그리고 Pb는 두 가지 모두에서 검출되지 않았다고 하였으며, Cr은 Ortho MTA에서 유의하게 적게 발견되어, As, Cr, Cr⁶⁺ 그리고 Pb의 관점에서 보면 두 MTA가 안전한 범위에 적합하다고 하였다³⁶. 또한, OrthoMTA의 경화 팽창률은 0.08%로 치근관 충전재(KS P ISO 6876:2008)의 요구조건에 부합하는 결과를 얻었다. 이러한 팽창률이 나타나는 이유로 Free calcium oxide의 비율이 적은 것을 들 수 있다. Free calcium oxide는 시멘트의 수화 과정에서 반응하지 못하고 남아 있는 성분으로써, 함량이 높을 경우 팽창하여 균열을 야기한다^{37,38}. BioMTA 제조사는 Free calcium oxide의 비율을 0.7%로 낮추어서 ProRoot MTA의 1.7%보다 적은 비율을 나타낸다고 하였다. 이와 같이 새로 소개되는 이종 MTA는 구성성분에서 독자적인 특징을 보이고, 입자 크기나 파절 저항, 용해도 또는 방사선불투과성에 대하여 거의 유사한 수준의 데이터를 주장한다.

4. 생물학적 특성

1) 누출(Leakage)

Al-Hezaimi 등은 근관충전물질의 밀폐 능력을 평가하기 위한 연구에서, GMTA, WMTA, gutta-percha with sealer 등의 누출 정도를 비교하였는데, GMTA 실험군에서 가장 적은 누출을 보였다³⁹. Chogle 등은 WMTA 밀폐 능력을 확인하기 위해 근관은 WMTA로 충전하고, 치근 침부에서부터 3 mm씩 절단하여 절단면을 살펴보았는데, 모든 치근의 치근침부에서 9 mm 지점까지 밀폐가 되어 있음을 확인하였다⁴⁰. MTA는 근관충전물질로 사용될 수 있지만, 조작 및 제거가 어렵고, 공극의 발생 가능성이 있으니 임상가들은 이러한 특성을 알고 있어야 한다.

MTA의 변연 밀폐 능력은 MTA의 탁월한 장점의 하나로서 치근단 역충전 재료로 사용했을 때나, 치근 천공부

의 폐쇄에 사용되었을 때, IRM이나 amalgam보다 우수한 변연 밀폐 능력을 보였다⁴¹. MTA는 근단부 plug (apical plug)으로도 효과적으로 사용될 수 있으나, 근관내 수산화칼슘이 남아 있으면 밀폐 능력이 떨어지는 것으로 알려져 있으므로⁴², MTA apical plug 형성 전 근관내 수산화칼슘의 가능한 한 완전한 제거를 필요로 한다. 또한, MTA를 치근단수술 시 역충전 재료로 사용하였을 때, 미경화상태에서 씻겨 나가는(wash-out) 일이 생길 수 있으므로 사용상의 주의를 요한다⁴³. MTA의 변연 밀폐 능력은 MTA 충전 후 시간 경과에 따라 더욱 우수해 지는 것으로 알려졌는데, 이러한 현상은 MTA가 가지는 경화특성 및 MTA와 치아와의 계면형성에 의한 것으로 생각된다.

2) 생체적합성(Biocompatibility)

MTA는 기존에 사용되어 왔던 아말감, IRM, Super EBA 등의 재료에 비해 생체친화성이 우수한 것으로 여러 기존의 연구를 통해 입증된 바 있다. 실제로, MTA를 disc 모양 시편으로 제작하여 MG63 osteosarcoma cell 과 함께 24시간 동안 배양한 후 세포의 모양과 부착상태 등을 광학현미경을 사용하여 관찰한 결과 IRM 에 비해 MTA와 같이 배양한 세포들의 성장 및 부착 상태가 더욱 양호한 것을 확인할 수 있었다⁴⁴. MTA는 세포독성 외에도 유전자독성 실험에서도 안전한 것으로 보고되었으며, 많은 이전의 연구들에서 MTA가 치근단 조직 및 치수조직과 접촉되었을 때 치아 경조직 형성을 촉진하는 작용을 한다는 사실이 밝혀져 직접 치수 복조재로서의 사용이 점차 증가하고 있다⁴⁵. 그러나, MTA를 전치부의 치수복조에 사용하였을 때는 치아변색의 가능성에 주의하여야 한다.

(1) 유전자 독성(Mutagenicity)

돌연변이 유발 물질에 민감한 *Salmonella typhimurium* LT-2를 이용한 Ames' test에서 MTA는 유전자 독성이 없는 것으로 나타났다⁴⁶.

(2) Vascular effect

혈관에 작용한 MTA에 관한 두 가지 연구가 있는데, 하나는 MTA를 조직에 적용 시 주변 모세혈관에서의 미소순환(microcirculation)이 회복되는 결과를 보인 것이고⁴⁷, 다른 하나는 pulp 주위의 평활근을 수축하게 만들어 결과적으로 혈관수축을 야기하는 결과를 보인 것이다⁴⁸.

(3) 세포증식과 분화

MTA는 치과 재료 중 적은 독성을 보이고, Dycal보다 더 많은 칼슘 이온을 방출한다⁴⁹. 이렇게 칼슘 이온을 지속적으로 방출해주기 때문에 세포가 증식하는 데 필요한 최적의 조건을 만족하게 한다. 이로 인해 MTA가 있는 조건하에서 PDL fibroblast가 증식하게 되고, pulp cell에도 영향을 미쳐 증식과 분화를 유도하고, 더불어 BMP-2의 생성을 증가시키면서 치아 경조직 형성을 촉진하게 된다⁵⁰. 이에 따라 Alkaline phosphatase, osteopontin, osteonectin 등의 발현이 증가하게 되고 치아 경조직의 형성이 활성화된다.

(4) MTA에 의해 발현되는 Gene, Molecule과 역할

Odontoblast의 유전자 산물인 Dentin sialoprotein (DSP)와 dentin phosphoprotein (DPP)는 하나의 유전자에 코딩되어 있고 Dentinogenesis와 관련되어 있으며, odontoblast 외에 다른 세포에는 거의 존재하지 않는다. DMP-1는 collagen matrix를 구성하는 데 작용하는 조절 물질, 신호전달물질 역할로 작용한다. Alkaline phosphatase (ALP)는 세포들의 early osteogenic differentiation의 지표로 작용하고, dentin을 광화하는 데 주된 역할을 한다. Osteocalcin (OCN)은 경조직의 광화에서 조절 역할을 하고, 칼슘이온의 항상성을 유지한다. Bone sialoprotein (BSP)는 Osteoblastic phenotype의 지표로서, BSP의 발현이 높은 곳은 신생 또는 재생된 bone matrix가 형성되어 있을 가능성이 높다. Osteopontin (OPN)은 Sialic acid-rich phosphorylated glycoprotein으로, 골의 형성과 흡수의 중간 단계의 marker로 숙주 방어와 tissue repair와 관련되어 있다. 이외에도 치아 발육에 필요한 Runx2, preodontoblast와 미성숙 odontoblast의 분화 유도를 하는 것으로 알려져 있다. 마지막으로 TNF- α Neutrophil의 활성화와 monocyte의 recruitment에 관여하고, TGF- β 1는 넓은 영역의 세포 증식과 분화에 관여한다. BMP-2는 특정 dentin을 유도하는 능력이 있다⁵¹.

(5) 활성화되는 Pathway의 종류와 기능

MTA로 활성화되는 신호전달계 중 대표적인 것은 MAPK, NF-kB, calcium-calmodulin dependent protein kinase II pathway가 있는데, 이 중 MAPK cascade는 모든 진핵생물에 보존되어 있고, 세포 증식과 분화에 관련되어 있다. MAPK는 Serine/threonine kinase family로 ERK, JCK, p38 JCK의 3가지를 포함하고 있다. 이 중 p38의 인산화는 odontoblast의 molecular switch로서 분비 기능을

담당하고, MTA로 인해 삼투압 증가 시 pulp cell의 angiogenesis 유도케 한다. NF-kB는 세포질에 불활성화 상태로 존재하고, kinase에 의해 활성화 됨과 동시에 핵으로 들어가 특정 DNA site에 binding하여 특정 유전자 발현 유도한다. NF-kB가 활성화 시 RelA, c-Rel, p50, p52 등의 Cytokine이 분비되고, 염증반응에서 다양한 유전자를 발현, 조절하는 데 중요한 역할을 한다⁵¹.

이러한 일련의 과정들을 MTA가 적용되는 순간부터 정리해보면, 먼저 MTA가 적용되면서 calcium hydroxide가 생성되고, 여기서 유리된 칼슘이온들이 세포들의 부착과 증식에 관여하게 된다. Calcium hydroxide가 지속적으로 생성되면서 높아진 pH에 의해 antibacterial environment가 조성되고, 뒤이어 일련의 신호전달계를 통해 cytokine들이 생성된다. 이렇게 생성된 cytokine들은 경조직을 형성하는 세포들을 유도하게 되고, 유도된 세포들은 MTA 표면에 hydroxy apatite층을 형성케 하여 생물학적 밀폐를 가능케 한다³.

최근의 연구들은 경조직 형성을 촉진하는 cytokine을 up-regulation 하는 쪽으로 대부분 치우쳐져 있고, 경조직 형성을 저해하는 cytokine 또는 유전자를 down-regulation 하는 방향의 연구들은 소수이다. 이에 대해서는 아직도 선행되어야 할 연구가 많이 남아 있다.

(6) Antibacterial & Antifungal effect

MTA의 antibacterial effect는 특정 박테리아(facultative bacteria)에 대해 제한된 antibacterial effect를 나타낸다. Estrela 등이 한 실험에서 MTA는 Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis, Candida albicans 등의 증식을 막지 못하였다⁵². 경화된 후, 24시간 지난 GMTA에서 antifungal effect를 보이는데 이것은 pH의 증가로 인한 것으로 보인다고 하였다. E.faecalis와 S.sanguis에 대해 같은 antibacterial effect를 보기 위해 요구되는 GMTA의 농도는 WMTA보다 작았다. 이는 두 MTA간 성분차이에 기인한 것으로 보인다. 과거 연구에서는 dentin이 calcium hydroxide와 NaOCl, chlorohexidine의 기능을 저해한다고 하였지만, 최근 연구에 따르면, Dentin이 MTA의 bacterial killing activity를 향상시킨다고 하였다. MTA의 antibacterial effect에 대해 결과들이 다양하게 나타나는 것은 실험에 이용된 bacteria의 종류와, MTA의 농도 등이 다양하게 적용되었기 때문이다. 어떤 연구에서는 WMTA와 섞는 물에 0.12%의 Chlorohexidine 포함시켰더니, antibacterial effect가 증가하

는 것으로 나타났는데, 2%의 chlorohexidine을 포함시킬 경우에는 세포사 및 MTA의 압축 강도 저하를 야기하는 부작용도 동반되는 현상이 나타났다. 또 다른 연구에서는 MTA와 Gel type의 chlorohexidine와 섞을 시, 7일이 지나도 경화되지 않은 반면에, 액체 상태의 chlorohexidine 섞을 시, 경화하는 데 72시간 걸렸다.

5. 임상적 적용

1) Root-end filling materials

MTA를 root-end filling material로 사용하게 된 데는 오랜 역사가 있고, 이에 대한 여러 가지 연구들 중에서 Chong, Lindeboom 등에 의하면 IRM과 MTA가 root-end filling material로 사용되었을 때, MTA가 IRM보다 약간 더 만족스러운 결과를 보였지만, 임상적인 효율성 면에서 두 물질 모두 비슷한 결과를 보였다고 하였다^{53,54}. Von Arx 등은 Retrograde로 여러 충전 물질로 충전 후, 시간의 흐름에 따른 술식 성공률에 대해 연구하였는데, 1년 후의 성공률 비교에서는 물질들 간의 성공률 차이가 확연하게 드러나지 않았지만, 5년 후의 비교 연구에서는 Pro-Root MTA의 성공률이 92.5%로 다른 어떤 물질들보다 높게 나타났다⁵⁵.

이에 더하여 Kim과 Kratchman 등은 MTA가 root-end filling 하기에 가장 생체적합성이 있는 재료라고 언급하였다⁵⁶.

2) Pulp capping materials

Direct pulp capping은 노출된 신경의 생활력 및 기능을 보존하기 위해 이장재를 적용하고, 새로운 dentin bridge가 생성되도록 유도하는 술식이다. 지금까지 50년이 넘도록, calcium hydroxide와 calcium oxide에 기반한 물질들이 치료목적으로 direct 또는 indirect pulp capping에 적용되었고 이 두 물질은 모두 칼슘이온을 방출함으로써 주위 환경의 pH를 높일 수 있었다⁵⁷. Paranjpe A 등은 이렇게 방출된 칼슘이온들이 apatite nucleation을 유도하게 되고 이것이 치수세포로 하여금 경조직 형성에 관여하는 유전자들을 발현케하는 주된 신호전달자의 역할을 하는 것으로 여겨진다고 생각하였다⁵⁸.

ProRoot MTA를 비롯한 이종 MTA들 모두 실험적으로 dental pulp stem cell과 dental pulp stromal cell로 하여금 경조직을 형성하도록 하는 긍정적인 결과를 보였고⁵⁹, WMTA 실험군의 경우에는 단순한 hydroxyapatite 형성보다는 dentin bridge와 같이 조직학적으로 새로운 경조직

을 형성하는 메카니즘을 통한 일련의 과정으로 이루어졌다⁵⁹. 현재는 염증반응도 많이 일으키고 상대적으로 dentin bridge형성이 적게 이루어지는 Dycal보다는 portland cement와 methacrylic resin의 혼합물이자, 칼슘이온 방출 능력이 있고, 광중합에 의해 경화가 가능한 Thera-cal이 각광받고 있다⁶⁰.

3) Root canal sealers

신경치료의 근본적인 목표중의 하나는 손상받은 치근단 부분의 PDL과 주변골의 재생이라 할 수 있다. 그렇게 되기 위해서는 근관 내부의 disinfection과 sealing이 되었다는 전제조건 외에도, 치아 경조직의 재생을 유도할 수 있어야 한다. 신경치료 시 사용되는 sealer는 치근관 내에 남아있을 수도 있고, 가압법을 하는 동안 치근단 밖으로 유출되어 그 곳에 잔존할 수도 있는데, Gandolfi 등은 MTA가 습한 조건에서 경화될 수 있고, 경조직 형성을 유도할 수 있다는 물리, 화학적, 생물학적 성질에 착안하여 맞춤형의 calcium silicate cement를 근관치료의 sealer로서 처음으로 고안하였다⁶¹. 다른 연구들에서는 MTA보다 calcium phosphate 성분이 cementoblast의 경조직 형성 유도에 기인하는 주된 신호전달물질이라는 주장도 있어서 이 부분에 대해서는 연구가 더 필요하다⁶². 이 밖에도 Hakki SS 등은 MTA가 PDL fibroblast의 부착과 성장에 필요한 환경을 제공하는데 아말감이나, IRM보다 뛰어나다는 보고도 있다⁶³. MTA Fillapex는 root canal sealer로 개발되었고, 기존 MTA의 단점이었던 조작의 어려움, 낮은 흐름성, 긴 경화 시간 등을 개선하여 현재 시판되고 있다⁶⁴.

4) Root perforation repair materials & External root resorption

기존의 아말감이나 IRM, calcium hydroxide, GIC 등은 치근천공의 repair material로 바람직하지 못하다. 이러한 물질들은 경조직을 유도하는 성질 또는 antibacterial effect 등의 성질을 갖고 있지 않기 때문이다⁶⁴. Holland 등은 개의 치아를 의도적으로 천공시키고, 이에 대해 MTA와 calcium hydroxide를 적용한 실험에서, 천공의 회복 정도를 조직학적인 면에서 평가하였는데, MTA에서 더 나은 변화가 있었다고 하였다⁶⁵. 현재는 치근 천공을 비롯하여, 치관-치근 파절등을 ProRoot MTA로 수복한 많은 연구결과와 이에 대한 포괄적인 평가가 이루어지고 있다⁶⁶. Mente 등은 감염된 천공에 비해 감염되지 않은 천공에 MTA를 적용하였을 때 더 나은 회복률(57.8%~88.9%)을 보였다고 하였고, Main 등도 비슷한 결과를 얻었다^{67,68}.

치근 외흡수에 대해 MTA를 적용한 예도 있다. Olivieri 등은 외흡수 주변으로 MTA를 적용하고 healing이 완료된 후, 발치하여 조직학적 검사를 해본 결과 치근 외흡수 주변 염증 조직들이 사라지고, cementum과 유사한 조직이 dentin 결손 부위에 자리 잡고 있었다고 보고하였다⁶⁹.

5) Apicogenesis, apexification, pulp revascularization and treatment of open apex

Open apex와 괴사된 치수를 치료하는 것은 임상가들에게 있어 항상 어려운 문제이다. 수년간 calcium hydroxide가 apexification의 재료로 사용되어 왔지만, 이 과정의 주요한 결점은 잦은 내원과 치료받은 치아가 파절될 위험성이 높아진다는 것이다^{70,71}. 이에 apical barrier로 calcium hydroxide 대신 MTA를 사용한 여러 연구 결과가 있다.

Pradhan 등은 상악 중절치에 apical barrier로 calcium hydroxide와 MTA를 적용하고 경조직으로 변하는 데 걸리는 시간을 측정하였는데, calcium hydroxide가 MTA보다 더 오랜시간이 걸렸다⁷². Pace 등은 괴사된 치수와 미성숙 치근단을 가진 치아를 상대로 10년간 연구한 결과, MTA를 apical plug로 사용하였을 때 성공률이 94%에 달하였다⁷³.

결 론

MTA 및 이를 근거로 개발된 MTA 관련 재료들에 대한 구성성분, 물리적, 화학적, 생물학적 성질 및 임상적 적용에 대하여 고찰하였다. 이 재료들은 생체적합성이 우수하여 점차 pulp capping, pulpotomy, apexogenesis, 개방성 치근을 가지는 치아에서 치근단 형성을 위한 재료로서, 또한 perforation repair, 그리고 경우에 따라 defect가 있는 근관의 충전재료까지 그 영역을 넓히고 있다. 경화시간이 조절되고 성분의 변화가 적은 대체 MTA가 소개되고 이에 대한 연구결과가 만족스럽게 도출되고 있다. 하지만 아직도 주변조직과의 상호 작용이나 골형성을 유도하는 작용에 관한 연구가 더 필요하며 이에 대한 올바른 사용이 선행되어야 한다.

참 고 문 헌

1. Torabinejad M, Parirokh M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-part II: leakage and biocompatibility

investigations. J Endod 2010;36:190-202.
 2. Lee SJ, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. J Endod 1993;19:541-4.
 3. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-Part III: Clinical Applications, Drawbacks, and Mechanism of Action. J Endod 2010;36:400-13.
 4. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. J Endod 2010;6:16-27.
 5. Estrela C, Bammann LL, Estrela CR, Silva RS, Pécora JD. Antimicrobial and chemical study of MTA, Portland cement, calcium hydroxide paste, Sealapex and Dycal. Braz Dent J 2000;11:3-9.
 6. Funteas UR, Wallace JA, Fochtmann EW. A comparative analysis of Mineral Trioxide Aggregate and Portland cement. Aust Endod J 2003;29:43-4.
 7. Monteiro Bramante C, Demarchi AC, de Moraes IG, Bernadineli N, Gracia RB, Spångberg LS, et al. Presence of arsenic in different types of MTA and white and gray Portland cement. Oral Surg Oral MED Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;106:909-13.
 8. Danesh G, Dammaschke T, Gerth HU, Zandbiglari T, Schäfer E. A comparative study of selected properties of ProRoot mineral trioxide aggregate and two Portland cements. Int Endod J 2006; 39:213-9.
 9. Islam I, Chng HK, Yap AU. Comparison of the physical and mechanical properties of MTA and Portland cement. J Endod 2006; 32:193-7.
 10. 고현정. MTA의 Myths & Facts. 대한치과의사협회지 2010;48: 813-8.
 11. Camilleri J. Hydration mechanisms of mineral trioxide aggregate. Int Endod J 2007;40:462-70.
 12. Belío-Reyes IA, Bucio L, Cruz-Chavez E. Phase composition of ProRoot mineral trioxide aggregate by X-ray powder diffraction. J Endod 2009;35:875-8.
 13. Camilleri J, Montesin FE, Papaioannou S, McDonald F, Piff Ford TR. Biocompatibility of two commercial forms of mineral trioxide aggregate. Int Endod J 2004;37:699-704.
 14. Duarte MA, Demarchi AC, Yamashita JC, Kuga MC, Fraga Sde C. pH and calcium ion release of 2 root-end filling materials. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;95:345-7.
 15. Gandolfi MG, Iacono F, Agee K, Siboni F, Tay F, Pashley DH, et al. Setting time and expansion in different soaking media of experimental accelerated calcium-silicate cements and ProRoot MTA. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009;108:39-45.
 16. Ber BS, Hatton JF, Stewart GP. Chemical modification of Pro-Root MTA to improve handling characteristics and decrease setting time. J Endod 2007;33:1231-4.
 17. Wiltbank KB, Schwartz SA, Schindler WG. Effect of selected ac-

- celerants on the physical properties of mineral trioxide aggregate and Portland cement. *J Endod* 2007;33:1235-8.
18. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod* 1995;21:349-53.
 19. Storm B, Eichmiller FC, Tordik PA, Goodell GG. Setting expansion of gray and white mineral trioxide aggregate and portland cement. *J Endod* 2008;34:80-2.
 20. Fridland M, Rosado R. MTA solubility : a long term study. *J Endod* 2005;31:376-9.
 21. Fridland M, Rosado R. Mineral trioxide aggregate (MTA) solubility and porosity with different water-to-powder ratios. *J Endod* 2003;29:814-7.
 22. Nekoofar MH, Adusei G, Sheykhrezae MS, Hayes SJ, Bryant ST, Dummer PM. The effect of condensation pressure on selected physical properties of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J* 2007;40:453-61.
 23. Walker MP, Diliberto A, Lee C. Effect of setting conditions on mineral trioxide aggregate flexural strength. *J Endod* 2006;32:334-6.
 24. Shah PM, Chong BS, Sidhu SK, Ford TR. Radiopacity of potential root-end filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:476-9.
 25. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Stowe S, Brink F. A qualitative X-ray analysis of white and grey mineral trioxide aggregate using compositional imaging. *J Mater Sci Mater Med* 2006;17:187-91.
 26. Dammaschke T, Gerth HUV, Zuchner H, Schäfer E. Chemical and physical surface and bulk material characterization of white ProRoot MTA and two Portland cements. *Dent Mater* 2005;21:731-8.
 27. Komabayashi T, Spångberg LS. Comparative analysis of the particle size and shape of commercially available mineral trioxide aggregates and Portland cement: a study with a flow particle image analyzer. *J Endod* 2008;34:94-8.
 28. Camilleri J, Pitt Ford TR. Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *Int Endod J* 2006;39:747-54.
 29. Lee YL, Lee BS, Lin FH, Yun Lin A, Lan WH, Lin CP. Effect of physiological environments on the hydration behavior of mineral trioxide aggregate. *Biomaterials* 2004;25:787-93.
 30. Matt GD, Thorpe JR, Strother JM, McClanahan SB. Comparative study of white and gray mineral trioxide aggregate (MTA) simulating a one- or two-step apical barrier technique. *J Endod* 2004;30:876-9.
 31. Kayahan MB, Nekoofar MH, Kazandag M, Canpolat C, Malkondu O, Kaptan F, et al. Effect of acid-etching procedure on selected physical properties of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J* 2009;42:1004-14.
 32. Tjäderhane L. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in root fracture resistance remains unknown. *Dent Traumatol* 2009;25:142-3.
 33. Song JS, Mante FK, Romanow WJ, Kim S. Chemical analysis of powder and set forms of Portland cement, gray ProRoot MTA, white ProRoot MTA, and gray MTA-Angelus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:809-15.
 34. Roberts HW, Toth JM, Berzins DW, Charlton DG. Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: a review of the literature. *Dent Mater* 2008;24:149-64.
 35. Bortoluzzi EA, Souza EM, Reis JM, Esberard RM, Tanomaru-Filho M. Fracture strength of bovine incisors after intra-radicular treatment with MTA in an experimental immature tooth model. *Int Endod J* 2007;40:684-91.
 36. Chang SW, Baek SH, Yang HC, Seo DG, Hong ST, Han SH, et al. Heavy metal analysis of ortho MTA and ProRoot MTA. *J Endod* 2011;37:673-6.
 37. El Briak H, Durand D, Boudeville P. Study of a hydraulic DCPA/CaO-based cement for dental applications. *J Mater Sci Mater Med* 2008;19:737-44.
 38. Iguchi Y, Narushima T, Izumi C. Calorimetric study on hydration of CaO based oxides. *J Alloys and Compounds* 2001;321:276-81.
 39. Al-Hezaimi K, Naghshbandi J, Oglesby S, Simon JH, Rotstein I. Human saliva penetration of root canals obturated with two types of mineral trioxide aggregate cements. *J Endod* 2005;31:453-6.
 40. Chogle S, Mickel AK, Chan DM, Huffaker K, Jones JJ. Intracanal assessment of mineral trioxide aggregate setting and sealing properties. *Gen Dent* 2007;55:306-11.
 41. Nakata TT, Bae KS, Baumgartner JC. Perforation repair comparing mineral trioxide aggregate and amalgam using an anaerobic bacterial leakage model. *J Endod* 1998;24:184-6.
 42. Stefopoulos S, Tsatsas DV, Kerezoudis NP, Eliades G. Comparative in vitro study of the sealing efficiency of white vs grey ProRoot mineral trioxide aggregate formulas as apical barriers. *Dent Traumatol* 2008;24:207-13.
 43. Porter ML, Berto A, Primus CM, Watanabe I. Physical and chemical properties of new-generation endodontic materials. *J Endod* 2010;36:524-8.
 44. 장석우, 오태석, 유현미, 박동성, 배광식, 금기연. MTA의 물리 화학적 성질 및 생체친화성에 대한 연구. *대한치과의사협회지* 2012;50:148-55.
 45. Chen CC, Shie MY, Ding SJ. Human dental pulp cell responses to new calcium silicate-based endodontic materials. *Int Endod J* 2011;44:836-42.
 46. Kettering JD, Torabinejad M. Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod* 1995;21:537-42.
 47. Masuda YM, Wang X, Hossain M, Unno A, Jayawardena JA, Saito K, et al. Evaluation of biocompatibility of mineral trioxide aggregate with an improved rabbit ear chamber. *J Oral Rehabil* 2005;32:145-50.

48. Tunca YM, Aydin C, Ozen T, Seyrek M, Ulusoy HB, Yildiz O. The effect of mineral trioxide aggregate on the contractility of the rat thoracic aorta. *J Endod* 2007;33:823-6.
49. Takita T, Hayashi M, Takeichi O, Ogiso B, Suzuki N, Otsuka K, et al. Effect of mineral trioxide aggregate on proliferation of cultured human dental pulp cells. *Int Endod J* 2006;39:415-22.
50. Yasuda Y, Ogawa M, Arakawa T, Kadowaki T, Saito T. The effect of mineral trioxide aggregate on the mineralization ability of rat dental pulp cells: an in vitro study. *J Endod* 2008;34:1057-60.
51. Rathinam E, Rajasekharan S, Chitturi RT, Martens L, De Coster P. Gene expression profiling and molecular signaling of dental pulp cells in response to tricalcium silicate cements: A systematic review. *J Endod* 2015;41:1805-17.
52. Estrela C, Bammann LL, Estrela CR, Silva RS, Pécora JD. Anti-microbial and chemical study of MTA, Portland cement, calcium hydroxide paste, Sealapex and Dycal. *Braz Dent J* 2000;11:3-9.
53. Chong BS, Pitt Ford TR, Hudson MB. A prospective clinical study on mineral trioxide aggregate and IRM when used as root-end filling materials in endodontic surgery. *Int Endod J* 2009;42:414-20.
54. Lindeboom JA, Frenken JW, Kroon FH, van der Akker HP. A comparative prospective randomized clinical study of MTA and IRM as root-end filling materials in single-rooted teeth in endodontic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:495-500.
55. von Arx T, Jensen SS, Hänni S. Clinical and radiographic assessment of various predictors for healing outcome 1 year after periapical surgery. *J Endod* 2007;33:123-8.
56. Kim S, Kratchman S. Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *J Endod* 2006;32:601-23.
57. Horsted-Bindslev P, Lovshall H. Treatment outcome of vital pulp treatment. *Endod Topics* 2002;2:24-34.
58. Paranjpe A, Zhang H, Johnson JD. Effects of mineral trioxide aggregate on human dental pulp cells after pulp-capping procedures. *J Endod* 2010;36:1042-7.
59. Damanaske T, Stratmann U, Wolff P, Sagheri D, Schafer E. Direct pulp capping with mineral trioxide aggregate: an immunohistological comparison with calcium hydroxide in rodents. *J Endod* 2010;36:814-9.
60. Gandolfi MG, Siboni F, Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *Int Endod J* 2012;45:571-9.
61. Gandolfi MG, Prati C. MTA and F-doped MTA cements used as sealers with warm-gutta-percha. Long-term sealing ability study. *Int Endod J* 2010;43:889-901.
62. Hakki SS, Bozkurt BS, Ozcopur B, Gandolfi MG, Prati C, Belli S. The response of cementoblasts to calcium phosphate resin-based and calcium silicate-based commercial sealers. *Int Endod J* 2013;46:242-52.
63. Hakki SS, Bozkurt SB, Ozcopur B, Purali N, Belli S. Periodontal ligament fibroblast response to root perforations restored with different materials - a laboratory study. *Int Endod J* 2012;34:240-8.
64. Vitti RP, Prati C, Silva EJ, Sinhoreti MA, Zanchi CH, de Souza e Silva MG, et al. Physical and chemical properties of MTA Fillapex sealer. *J Endod* 2013;39:915-8.
65. Holland R, Ferreira LB, de Souza V, Otoboni Filho JA, Murata SS, Dezan E Jr. Reaction of the lateral periodontium of dog's teeth contaminated and noncontaminated perforations filled with mineral trioxide aggregate. *J Endod* 2007;33:1192-7.
66. Pontius V, Pontius O, Braun A, Frankenberger R, Roggendorf MJ. Retrospective evaluation of perforation repairs in 6 private practices. *J Endod* 2013;39:1346-58.
67. Mente J, Hage N, Pfefferle T, Koch MJ, Geletneký B, Dreyhaupt J, et al. Treatment outcome of mineral trioxide aggregate: repair of root perforations. *J Endod* 2010;36:208-13.
68. Main C, Mirzayan N, Shabahang S, Torabinejad M. Repair of root perforations using mineral trioxide aggregate: a long-term study. *J Endod* 2004;30:80-3.
69. Olivieri JG, Duran-Sindreu F, Mercadè M, Perez N, Roig M. Treatment of a perforating external root resorption with mineral trioxide aggregate and histologic examination after extraction. *J Endod* 2012;38:1007-11.
70. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol* 2005;21:1-8.
71. Hatibovic-Kofman S, Raimundo L, Zheng L, Chong L, Friedman M, Andreasen JO. Fracture resistance and histological findings of immature teeth treated with mineral trioxide aggregate. *Dent Traumatol* 2008;24:272-6.
72. Pradhan DP, Chawlla HS, Gauba K, Goyal A. Comparative evaluation of endodontic management of teeth with unformed apices with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. *J Dent Child (Chic)* 2006;73:79-85.
73. Pace R, Giuliani V, Nieri M, Di Nasso L, Pagavino G. Mineral trioxide aggregate as apical plug in teeth with necrotic pulp and immature apices: a 10 year case series. *J Endod* 2014;40:1250-4.