DOI: 10.24938/kutfd.689609 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2020;22(2):281-287
Derleme *Review*

REJENERATİF ENDODONTİDE İSKELE BİYOMATERYALLERİ

Scaffolding Biomaterials in Regenerative Endodontics

Dilek HANÇERLİOĞULLARI[1], Ali ERDEMİR[1]

[1,2] Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Doku mühendisliğiyle; kanser, travma ya da hastalıklar nedeniyle kaybolan dokunun fizyolojik ve fonksiyonel restorasyonu hedeflenir. Rejenerasyon kavramı multidisipliner bir yaklaşımla; kök hücreler, iskele ve büyüme faktörlerini içermektedir. Tedavilerin daha başarılı olabilmesi için kök hücrelerinin organizasyonu ve vaskülarizasyonu sırasında doku oluşumunu destekleyen geçici ekstrasellüler matrikslere (iskeleler) ihtiyaç vardır. İskele tasarımı, doku mühendisliği için kritik öneme sahiptir. Doku mühendisliğiyle, diş hekimliği alanında da umut vaat edici sonuçlara ulaşılmıştır. Araştırma verileri; dişin tüm kronu yerine daha küçük boyutlarda diş dokusunun üretilebildiğini göstermiştir. Rejeneratif endodontik tedavilerde, doğal ve doğal olmayan (fabrikasyon) iskeleler kullanılır. Bu derlemenin amacı, rejeneratif tedavilerde kullanılan iskele çeşitlerinin tanımlanması ve güncel literatür çalışma sonuçlarının değerlendirilmesidir.

***Anahtar Kelimeler**: Rejeneratif endodonti, iskeleler, kök hücreler, büyüme faktörleri*

ABSTRACT

In tissue engineering; physiological and functional restoration of tissue lost due to cancer, trauma or diseases is targeted. The concept of regeneration with a multidisciplinary approach includes stem cells, scaffolds and growth factors. For successful treatments, artificial extracellular matrices (scaffolds) that support tissue formation during the organization and vascularization of stem cells are needed. Scaffolding design is critically important for tissue engineering. Tissue engineering has also shown promising results in the field of dentistry. Research data showed that smaller sizes of dental tissue can be produced instead of the whole crown of the tooth. In regenerative endodontic treatments, natural and fabricated scaffolds are used. The aim of this review is to define the types of scaffolding used in regenerative treatments and to evaluate the current literature study results.

***Keywords:** Regenerative endodontics, scaffolds, stem cells, growth factors*

Yazışma Adresi / Correspondence: **Dr. Dilek HANÇERLİOĞULLARI**
Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE
Telefon / Phone: 05331609849 **E-posta /** E-mail: dilekefebora@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 15.02.2020 **Kabul Tarihi** / Accepted: 25.08.2020
ORCID NO: [1]0000-0002-0404-1200, [2]0000-0003-1140-3887

KÜ Tıp Fak Derg 2020;22(2):281-287
Doi: 10.24938/kutfd.689609

GİRİŞ

İmmatür dişlerde pulpa dokusu; dens evaginatus, dens invaginatus, çürük, dental travma veya iatrojenik nedenlerle zarar görebilir. Travmatik kırıklar veya çatlaklar nedeniyle ağız florasındaki bakteriler pulpaya geçer. Bu bakterilerin metabolik ve diğer toksik ürünleri pulpa dokusunun enflamasyonuna neden olur (1). Pulpada gelişen nekroz sonucu odontoblastlar canlılığını kaybeder ve kök gelişimi kesintiye uğrar. Son yıllarda, açık apeksli ve ince dentin duvarları olan bu dişlerin kök gelişiminin yeniden sağlanabilmesi için revaskülarizasyon tedavisi (rejeneratif endodonti) güncel olarak uygulanmaktadır (2). Bu tedavinin amacı; gelişimi durmuş dentin ve kök yapısının gelişiminin tekrar sağlanmasının yanı sıra pulpa hücrelerini de içeren pulpa-dentin kompleksinin yerine konulmasıdır (3). 1990'ların başından bu yana doku mühendisliğinde; travma ve/veya hastalıklar nedeniyle kaybedilen organ ve dokularda; kök hücre, büyüme faktörleri ve uygun iskelenin yardımıyla yeniden biyolojik dokuları oluşturabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. İdeal bir iskele materyalinin; biyouyumlu, biyobozunur, osteoindüktif, steril olma, toksik olmama, besin transportu, biyolojik mikroçevreyi taklit edebilme, büyüme faktörleri ve antibiyotik ilavesinin mümkün olması ve anjiyogenezis potansiyelinin yüksek olması gibi özellikleri içermesi hedeflenir. Doğal dokulardaki ekstrasellüler matriksin (EM) aynısını taklit etmek zor olsa da doku mühendisliğinde kullanılan iskelelerde bu yapıya benzer olmalıdır. Üç boyutlu olarak uygulanan iskeleler, hücreler kendi fonksiyonel matrikslerini üretinceye kadar henüz oluşmamış olan EM'nin tüm görevlerini üstlenmelidir.

Kan pıhtısı, plateletten zengin plazma (PRP), plateletten zengin fibrin (PRF), kollajen, kitosan, glukozaminoglikan/hyaluronik asit, demineralize/doğal dentin matriks ve deri doğal iskeleleri oluştururken; yapay iskeleler ise polilaktikasit, poliglikolik asit, polilaktik-ko-glikolikasit, poli(ε-kaprolakton) ve biyoseramiklerden oluşur (4).

DOĞAL OLMAYAN İSKELELER

Sentetik biyomateryaller; monomerlerin yapısına göre alt gruplara ayrılmaktadır. Monomerlerin halka açılma polimerizasyonu ile poli (laktik asit) (PLA), poli (glikolikaist) (PGA), bunların kopolimeri olan poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) ve poli (L-laktik asit) (PLLA) sentezlenebilir. PLGA; laktik asit ve glikolik asit monomerlerinin karışımları ile elde edilir. Kopolimeri oluşturan monomer oranlarının değişimi ile molekül ağırlıkları, fiziksel ve kimyasal özellikleri farklı olan PLGA polimerleri elde edilebilir. PGA'nın hidrofilik özellikte olması hücre içinde kolaylıkla çözünmesini sağlar. PGA'ya göre fazladan bir metil grubu taşıyan PLA ise daha hidrofobiktir ve biyobozunması daha uzun sürede gerçekleşir. PLA, PGA, PLGA ester bağlarının hidroliziyle önce laktik ve glikolik asite sonrasında da sitrik asit döngüsüyle karbondioksit ve suya kadar parçalanmaktadır.

Poli (ε kaprolakton) (PCL) ve poli (hidroksi butirat) (PHB) gibi lineer alifatik polyesterler de doku mühendisliğinde kullanılmaktadır. PLA, PGA ve PLGA'dan önemli ölçüde daha yavaş bir oranda bozunma özelliğine sahip olan PCL uzun süreli implantasyon ve kontrollü salınım tedavilerinde kullanılır (5). Pulpa kaplamasında etkili olduğu kabul edilen Mineral Trioksit Agregat (MTA) ve PCL ile birlikte üretilen üç boyutlu iskelelerde kök hücrelerinin; adezyonunun, çoğalmasının ve farklılaşmasının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Sert doku rejenerasyonunda yararlı bir materyal olabileceğini destekleyen sonuçlar mevcuttur (6). Eksfoliye süt dişlerinden elde edilen kök hücrelerinin PLLA iskeleyle birlikte, farelerin deri altına implante edildiğinde anjiogenik endotelyal hücrelere ve odontoblastlara farklılaşabildiği tespit edilmiştir (7).

Biyoseramikler: Bu gruptaki iskeleler kalsiyum/fosfat (Ca-P) materyaller, biyoaktif camlar ve cam seramiklerden oluşur. β-trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatit içeren Ca-P iskeleler; kemik rejenerasyonunda; rezorpsiyon, biyouyumluluk, düşük immünojenite, osteokondüktivite ve mineralize

KÜ Tıp Fak Derg 2020;22(2):281-287
Doi: 10.24938/kutfd.689609

dokulara benzerlik açısından oldukça geniş kapsamlı olarak test edilmiştir. Kök hücre büyümesi, odontojenik farklılaşma ve hücresel çoğalmayı desteklediği belirtilmiştir (8). SiO_2 ve ZnO ilavesi yapılmış trikalsiyum fosfat iskeleler mekanik dayanıklılığı artırmanın yanı sıra hücresel çoğalma özelliklerini de destekler. SiO_2-Na_2O-CaO-P_2O_5 esaslı cam seramikler biyoaktiftir. Materyalin, Ca-P gibi çözünme ürünleri de osteoblastik aktiviteyi artırır (8).

DOĞAL İSKELELER

Aljinat: Kozmetik, gıda ve ilaç sanayiinde kullanılan biyopolimerlerden biri olan aljinat, *Turbinaria sp*., *Sargassum sp*. ve *Padina sp*. gibi kahverengi deniz yosunlarının hücre duvarında bulunur (9,10). Biyouyumlu, biyobozunur olma, toksik ve immunojenik olmama özelliğine sahiptir (11, 12). Kollajen/aljinat iskelesine yerleşitirilen apikal papilla kök hücrelerinde (SCAPs), odontoblastik farklılaşmanın görüldüğü ve kalsifiye EM sentezinin gerçekleştiği rapor edilmiştir (13).

Kandan Elde Edilen Doğal İskeleler: Günümüzde en yaygın olarak kullanılan platelet konsantreleri; plateletten zengin plazma (PRP), büyüme faktörlerinden zengin plazma (PRGF) ve plateletten zengin fibrin (PRF)'dir. PRP; büyüme faktörleri açısından zengin, ilk jenerasyon otolog platelet konsantrasyonudur. PRP, normal kan değerlerinin 5-8 katı yüksek platelet konsantrasyonu ve lökositlerin varlığı ile karakterizedir. Çok hassas ve en az 30 dk gibi zaman alıcı bir işlem gerektirmesi nedeniyle klinik kullanımı yavaş yavaş kaybolmaktadır (14). PRP hazırlama sürecini basitleştirmek ve ksenofaktörleri (sığır trombini gibi) ortadan kaldırmak için yeni bir teknikle PRF geliştirilmiştir. PRF; fibrin, platelet, büyüme faktörleri, lökositler ve kök hücreler de dahil olmak üzere çeşitli hücre türlerinden oluşan doğal (otolog) kompozit bir biyomateryaldir (15). PRF'yi konu alan çalışmaların artmasıyla; santrifüj hızı azaltılarak; lökosit ve plateletten zengin A-PRF, enjekte edilebilir İ-PRF, ve özel bir programlanmış santrifüjleme işlemi ile konsantre büyüme faktörleri (CGF) modifiye edilmiştir (16,17). Biyouyumluluğunun daha yüksek olduğu belirtilen ve titanyum tüplerde hazırlanan T-PRF geliştirilmiştir (18).

PRF iskele uygulanan, nekrotik pulpalı ve açık apeksli 4 vakada; 1, 3, 6, 12 ve 18. aylarda yapılan kontrollerde dişlerin asemptomatik olduğu, kök gelişiminin sağlandığı ve apikal kapanmanın gerçekleştiği görülmüştür (19). CGF ve PRF iskelelerinde SCAPs'lerin inkübe edildiği bir çalışmada; her iki iskelenin kullanıldığı gruplarda 7. ve 14. günlerde kontrol grubuna göre daha geniş mineralize odakların görüldüğü, alkalen fosfataz (ALP), dentin matriks proteini-1 (DMP-1), dentin sialofosfoprotein-1 (DSPP-1) seviyelerinin PRF iskelelerinde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hem PRF'nin hem de CGF'nin SCAPs'lerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü desteklediği rapor edilmiştir. Rejeneratif endodontide CGF'nin umut verici bir alternatif olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (20).

Kollajen: Kollajen; memelilerde tüm vücutta yaklaşık olarak %30 oranında bulunan yapısal bir proteindir (21). Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajene özgü proteinlerdir ve dokulara yüksek gerilme direnci sağlar. Biyouyumlu, biyobozunur, üç boyutlu iskelelerin tasarımı için ideal bir örnektir (22). İskele olarak kollajene; kök hücrelerinin ve büyüme faktörlerinin kolay yerleşimi görülür. Bozunmadan sonra da doğal dokularla yer değiştirebilir (23,24). Anjiogenezisin stimülasyonu ve inhibisyonu gibi doğal özelliği vardır (25). EM gibi hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyarır (26). Xijun Jiang ve ark., devital immatür dişleri olan toplam 46 hastayı randomize 2 gruba ayrırak, Bio-Gide kollajen membranlı ve membransız rejenerasyon tedavisi uygulamışlardır. Hastaların 6 aylık takiplerinin sonucunda; her iki gruptaki tüm hastalarda, bulguların ve semptomların tam olarak çözülmesiyle klinik başarı gösterdiği ancak; membran kullanılan dişlerde radyografik olarak, kökün orta üçlüsünde dentin duvarı kalınlığının daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bio-

KÜ Tıp Fak Derg 2020;22(2):281-287
Doi: 10.24938/kutfd.689609

Gide kollajen membranın özellikle geniş kök kanallarının tedavisi için uygun olabileceğini belirtmişlerdir (27).

Kitosan: Kitosan; glukozaminden oluşan katyonik polisakkarittir. Doğada yaygın olarak bulunan bir biyopolimerdir ve kimyasal yapısı hyaluronik asite benzer (28). Yengeç ve karides gibi hayvanların dış iskelet kabuklarında ve mantarların hücre duvarında yapısal element olarak bulunan kitinin ticari olarak alkalin N-deasetilasyonuyla üretilir (29). In vitro oligosakkaritlere kadar parçalanan kitosan, toksik ve immunojenik olmama özelliği sergiler (30). Simvastatinin (SİM) kemik rejenerasyonunda düşük dozlarda lokal uygulanmasının sistemik uygulamadan daha etkili olduğu ve ayrıca mineralize doku oluşumunu hem hızlandırma hem de geciktirme özelliğine sahip olduğu tespit edilmiştir (31,32). Diana ve ark.; hücresiz doku mühendisliğinde biyoaktif konsantrasyonlarda SİM salan kitosan iskeleyi araştırmışlardır. Odontoblastik fenotipi indükleyebilen SİM'in biyoaktif dozunun sinerjik etkisini SİM içeren kitosan iskele (CHSC) ve dental pulpa kök hücrelerinde (DPCs) incelemişlerdir. Odontoblastik fenotipi kuvvetle uyaran biyoaktif SİM dozunun 0.1 mmol/L olduğunu, 14. günde ALP aktivitesinin belirgin bir şekilde artarak, 21. günde mineralizasyon odaklarının görüldüğünü tespit etmişlerdir. CHSC-SİM1.0 iskelenin, DPCs'lerin kemotaksisini ve rejenerasyon potansiyelini artırabildiğini rapor etmişlerdir (33).

Glikozaminoglikanlar (Gag)/Hyaluronik Asit (HA): EM'nin yapısında bulunan, sülfatlanmamış Gag'nın major bileşenidir. Ekstrasellüler alanı koruyarak morfolojik organizasyonun sağlanmasında önemli rol oynadığı ve doku mühendisliği için mükemmel bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. Dental mezenşimal hücrelerin odontoblastlara farklılaşmasına yardım ederek dental pulpa ve dentin matriksinin oluşumunu destekler. Biyouyumlu, biyoaktif ve biyobozunur olma, immunojenik ve trombojenik olmama özelliğiyle, kondrogenezisi ve osteogenezisi destekler (34-36). Vanessa ve ark., hyaluronik asit bazlı bir jel olan Restylane'nı (QMed, Uppsala, Sweden) hücre kültürlerinde ideal iskele olarak düşünülen Matrigel (BD Biosciences, Bedford, MA) ile karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da kontrol gruplarına göre, hücre enkapsülasyonunun hücre canlılığını azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte; 3 gün içinde Restylane grubunda hücre canlılığının önemli ölçüde arttığı, Matrigel grubunda ise azaldığı tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre Restylane'nın ALP aktivitesini, DSPP, DMP-1 ve EM fosfoglikoproteinini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür. FDA onaylı hyaluronik asit bazlı enjekte edilebilir jelin, hücrelerin canlılığını, farklılaşmasını ve mineralleşmesini teşvik ettiği için umut verici bir iskele malzemesi olabileceğini belirtmişlerdir (37).

Demineralize veya Doğal Dentin Matriks: Dentin EM'si; demineralize predentin ve mineralize dentin olmak üzere iki bölümden oluşur. Dentin ve kemik matriksi; %18 kollajen, %70 hidroksiapatit ve %2 su içeriğiyle birbirine benzer yapıdadır. Dentin matriksi, rejenerasyonda önemli rol oynayan büyüme faktörleri ve diğer biyoaktif moleküllerin rezervuarı olarak düşünülebilir (38). Yapılan çalışmalarda; demineralize dentin matriksin sert doku oluşumunda kalsifiye dentin matrikse göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (39). Şelasyon ajanlarının kullanımıyla dentin matriksinden çözünen biyoaktif moleküllerin, kök hücrelerin farklılaşmasını sağlayarak dentin duvarlarına migrasyonunu ve adezyonunu artırdığı belirtilmiştir (40).

Rejeneratif Endodonti İçin Biyouyumlu Desellülerize Pulpa İskelesi: Desellülerizasyon, EM bileşimini olumsuz yönde etkilemeden tüm hücresel ve nükleer içeriğin çıkarılması olarak tanımlanabilir (41, 42). EM'nin; fizyolojik üç boyutlu yapısı, biyoaktivitesi, vasküler, lenfatik ve sinir ağı korunarak SCAPs'lerin adezyonu, farklılaşması ve çoğalması indüklenebilir (43). Chen ve ark. ve Song ve ark. %1 sodyum dodesil sülfat (SDS) ve %1 Triton X-100 kullanılarak diş dokularının başarılı bir şekilde desellülerize

KÜ Tıp Fak Derg 2020;22(2):281-287
Doi: 10.24938/kutfd.689609

edilebildiğini bildirmişlerdir (44,45). Mataoug ve ark.; 24 saat boyunca %0.03 SDS'de tutularak desellülerize edilen pulpanın iskele olarak kullanılmasının dokulara sitotoksik etkilerinin ya da hücresel aktivitede azalmaya neden olmadığını gözlemlemişlerdir (46). Ayrıca; desellülerize pulpa iskelenin, kök hücre canlılığını ve dentin duvarlarına adezyonunu da destekleyebildiğini rapor etmişlerdir. Birçok iskele çeşidi tek ya da farklı kombinasyonlarla pulpa-dentin kompleksini rejenere etmek amacıyla test edilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Sonuç olarak; rejeneratif endodontik tedavi için yapılan çalışmalarda kök hücreler için en iyi sonuçlar; biyouyumlu, biyobozunur olması, immunojenik ve toksik olmaması nedeniyle kan pıhtısı, PRF, desellülerize pulpa iskelesi gibi otolog ve doğal iskelerden alınırken, doğal olmayan iskelelerde ise kollajen, florapatit ve HA gibi mineralizasyonu uyarabilen materyallerle yapılan kombinasyonların daha başarılı olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Baumotte K, Bombana AC, Cai S. Microbiologic endodontic status of young traumatized tooth. Dent Traumatol. 2011;27(6):438-41.
2. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. Endod Top. 2013;28:2-23.
3. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. J Endodont. 2007;33:377-90.
4. Diogenes A, Simon S. Law AS. Regenerative endodontics. Pathways of the Pulp. 11th ed. Canada. 2016:447-473.
5. Ma PX. Scaffolds for tissue fabrication. Materials today. 2004;7:30-40.
6. Chiu YC, Fang HY, Hsu TT, Lin CY, Shie MY. The characteristics of mineral trioxide aggregate/polycaprolactone 3-dimensional scaffold with osteogenesis properties for tissue regeneration. J Endodont. 2017;43:923-9.
7. Sakai V, Zhang Z, Dong Z, Neiva K, Machado M, Shi S et al. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. J Dent Res. 2010;89:791-6.
8. Burdick JA, Mauck RL. Biomaterials for tissue engineering applications: a review of the past and future trends. Springer Science & Business Media. 2010.
9. Falkeborg M, Cheong L-Z, Gianfico C, Sztukiel KM, Kristensen K, et al. Alginate oligosaccharides: enzymatic preparation and antioxidant property evaluation. Food Chem. 2014;164:185-94.
10. Yudiati E, Isnansetyo A. Characterizing the Three Different Alginate Type of Sargassum siliquosum. Indonesian Journal of Marine Sciences/Ilmu Kelautan. 2017;22(1).
11. Mi FL, Sung HW, Shyu SS. Drug release from chitosan–alginate complex beads reinforced by a naturally occurring cross-linking agent. Carbohyd Polym. 2002;48:61-72.
12. Klöck G, Pfeffermann A, Ryser C, Gröhn P, Kuttler B, Hahn HJ et al. Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates. Biomaterials. 1997;18:707-13.
13. Devillard R, Rémy M, Kalisky J, Bourget JM, Kérourédan O, Siadous R et al. In vitro assessment of a collagen/alginate composite scaffold for regenerative endodontics. Int Endod J. 2017;50:48-57.
14. Ehrenfest DD, Sammartino G, Shibli JA, Wang HL, Zou DR, Bernard JP. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification of the POSEIDO. Poseido J. 2013;1:17-28.
15. Hartshorne J, Gluckman H. A comprehensive clinical review of Platelet Rich Fibrin (PRF) and its role in promoting tissue healing and regeneration in dentistry. Part II: preparation, optimization,

handling and application, benefits and limitations of PRF. Int Dent. 2016;6:34-48

16. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. J Oral Implantol. 2014;40:679-89.
17. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G et al. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. Microsc Res Techniq. 2011;74:772-7.
18. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. Brit J Oral Max Surg. 2013;51:438-43.
19. Bakhtiar H, Esmaeili S, Tabatabayi SF, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PM.. Second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) as a scaffold in regenerative endodontics: a case series. J Endodont. 2017;43:401-8.
20. Hong S, Chen W, Jiang B. A Comparative Evaluation of Concentrated Growth Factor and Platelet-rich Fibrin on the Proliferation, Migration, and Differentiation of Human Stem Cells of the Apical Papilla. J Endodont. 2018;44:977-83.
21. Nimni ME, Cheung D, Strates B, Kodama M, Sheikh K. Chemically modified collagen: a natural biomaterial for tissue replacement. J Biomed Mater Res A. 1987;21:741-71.
22. Aravamudhan A, Ramos DM, Nip J, Harmon MD, James R, et al. Cellulose and collagen derived micro-nano structured scaffolds for bone tissue engineering. J Biomed Nanotechnol. 2013;9:719-31.
23. Yamauchi N, Yamauchi S, Nagaoka H, Duggan D, Zhong S, Lee SM et al. Tissue engineering strategies for immature teeth with apical periodontitis. J Endodont. 2011; 37:390-7.
24. Prescott RS, Alsanea R, Fayad MI, Johnson BR, Wenckus CS, Hao J et al. In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice. J Endodont. 2008;34:421-6.
25. Brennan EP, Reing J, Chew D, Myers-Irvin JM, Young E, Badylak SF. Antibacterial activity within degradation products of biological scaffolds composed of extracellular matrix. Tissue engineering. 2006;12:2949-55.
26. Hiraoka Y, Kimura Y, Ueda H, Tabata Y. Fabrication and biocompatibility of collagen sponge reinforced with poly (glycolic acid) fiber. Tissue engineering. 2003;9:1101-12.
27. Jiang X, Liu H, Peng C. Clinical and radiographic assessment of the efficacy of a collagen membrane in regenerative endodontics: a randomized, controlled clinical trial. J Endodont. 2017;43:1465-71.
28. Dornish M, Kaplan D, Skaugrud Ø. Standards and guidelines for biopolymers in tissue-engineered medical products. Ann Ny Acad Sci. 2001;944:388-97.
29. Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: a review. Dent Res J. 2016;13:379-86.
30. Muzzarelli RA. Biochemical significance of exogenous chitins and chitosans in animals and patients. Carbohyd Polym. 1993;20:7-16.
31. Kheirallah M, Almeshaly H. Simvastatin, dosage and delivery system for supporting bone regeneration, an update review. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology. 2016;28:205-9.
32. Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. J Control Release. 2015;215:12-24.

KÜ Tıp Fak Derg 2020;22(2):281-287
Doi: 10.24938/kutfd.689609

33. Soares DG, Anovazzi G, Bordini EAF, Zuta UO, Leite MLAS, Basso FG et al. Biological Analysis of Simvastatin-releasing Chitosan Scaffold as a Cell-free System for Pulp-dentin Regeneration. J Endodont. 2018;44:971-6. e1.
34. Inuyama Y, Kitamura C, Nishihara T, Morotomi T, Nagayoshi M, Tabata Y et al. Effects of hyaluronic acid sponge as a scaffold on odontoblastic cell line and amputated dental pulp. J Biomed Mater Res B. 2010;92:120-8.
35. Tan L, Wang J, Yin S, Zhu W, Zhou G, Cao Y et al. Regeneration of dentin–pulp-like tissue using an injectable tissue engineering technique. Rsc Advances. 2015;5:59723-37.
36. Yuan Z, Nie H, Wang S, Lee CH, Li A, Fu SY et al. Biomaterial selection for tooth regeneration. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2011;17:373-88.
37. Chrepa V, Austah O, Diogenes A. Evaluation of a commercially available hyaluronic acid hydrogel (restylane) as injectable scaffold for dental pulp regeneration: an in vitro evaluation. J Endodont. 2017;43:257-62.
38. Smith AJ, Duncan HF, Diogenes A, Simon S, Cooper PR. Exploiting the bioactive properties of the dentin-pulp complex in regenerative endodontics. J Endodont. 2016; 42:47-56.
39. Urist MR, Dowell TA, Hay PH, Startes BS. Inductive substrates for bone formation. Clin Orthop Relat R. 1968;59:59-96.
40. Galler K, Widbiller M, Buchalla W, Eidt A, Hiller KA, Hoffer PC et al. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. Int Endod J. 2016;49:581-90.
41. Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW. Extracellular matrix as a biological scaffold material: structure and function. Acta Biomater. 2009;5:1-13.
42. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. Biomaterials. 2006;27:3675-83.
43. Song J, Takimoto K, Jeon M, Vadakekalam J, Ruparel NB, Diogenes A. Decellularized human dental pulp as a scaffold for regenerative endodontics. J Dent Res. 2017;96:640-6.
44. Chen G, Chen J, Yang B, Li L, Luo X, Zhang X et al. Combination of aligned PLGA/Gelatin electrospun sheets, native dental pulp extracellular matrix and treated dentin matrix as substrates for tooth root regeneration. Biomaterials. 2015;52:56-70.
45. Song J, Takimoto K, Jeon M, Vadakekalam J, Ruparel N, Diogenes A. Decellularized human dental pulp as a scaffold for regenerative endodontics. J Dent Res. 2017; 96:640-6.
46. Matoug-Elwerfelli M, Duggal M, Nazzal H, Esteves F, Raïf E. A biocompatible decellularized pulp scaffold for regenerative endodontics. Int Endod J. 2018;51:663-73.