BÖLÜM 1

DİŞ PULPA KUAFAJI TEDAVİSİNDE KULLANILAN VE KULLANIM POTANSİYELİNE SAHİP MATERYALLER: DERLEME

Fikri ÖCAL[1], Burak DAYI [2]

1 Araştırma Görevlisi, İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Malatya, Türkiye, fikriocal@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3734-4395
2 Doktor Öğretim Üyesi, İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Malatya, Türkiye ORCID ID: 0000-0002-5289-438X

Giriş

Dentin ile çevrili olan pulpa dokusu, apikal foramenler aracılığı ve kan dolaşımı yoluyla dişin canlılığını destekler ve beslenmesinde anahtar rol oynar (Avery & Chiego, 2006). Apikal foramen aracılığı ile pulpaya ulaşan kan damarları besin sağlar ve atık ürünleri çıkarır. Sinir ağı ağrı yoluyla zararlı uyaranların varlığını gösterir (Hargreaves, Goodis, & Tay, 2012). Pulpadaki dendritik hücreler, makrofajlar, T-lenfositler ve diğer bağışıklık hücreleri, mikroorganizmaların istilasını önler (Gunnar Bergenholtz, Hörsted-Bindslev, & Reit, 2013). Çürüğün ilerlemesi ya da pulpayı içeren kırıklardan sonra, bakteriyel bir enfeksiyon ve bunu takiben pulpada enflamatuar yanıt meydana gelebilmektedir. Pulpa odasında iç basınç önemli ölçüde artarak şiddetli ağrı ile pulpal dokunun iskemisine neden olur (Hargreaves et al., 2012). Hastaları ağrıdan kurtarmak ve pulpal enfeksiyonu ortadan kaldırmak için sonunda pulpektomi ile pulpa çıkarılır (Gunnar Bergenholtz et al., 2013). Pulpektomi yapılmazsa, kan dolaşımında bozulma, ardından pulpa nekrozu ve periapikal hastalık gelişir (Heyeraas & Kvinnsland, 1992). Non-vital dişlerde dış uyaranlara karşı direnç, algı kaybı ve immün fonksiyonun kaybı olur. Dişin yapısal elemanlarının kaybı ve dolayısıyla elastik modülündeki değişim sonucu kırılganlık meydana gelir (Gunnar Bergenholtz et al., 2013). Ek olarak, non-vital bir dişin immün fonksiyonları baskılanır ve sıklıkla bakteriler tarafından yeniden enfekte olur. Direkt kuafaj tedavisinin veya pulpal rejenerasyon tedavisinin gelişimi ile beraber çok sayıda kök kanal tedavisi ve diş çekiminin önüne geçebilmek mümkün olmaktadır.

Vital pulpa hasarının üç nedeni vardır: çürük, mekanik kaynaklar ve travma. Çürük tamamen çıkarılmadan önce pulpa hasarı meydana gelirse, çürük maruziyeti olarak kabul edilir. Çürüksüz bir kavitenin hazırlanması sırasında hekim hatasına bağlı olarak pulpal maruziyet meydana gelirse, buna mekanik maruziyet denir. Mekanik maruziyetler tipik olarak kavite hazırlığı sırasında oluşan hatalara bağlıdır. Travmaya bağlı pulpal maruziyet, dişin koronal kısmının kırılması sonucu oluşan mesela bir spor yaralanmasından sonra kaynaklanabilen yaralanmalardır. Vital pulpa, travmaya maruz kalırsa direkt pulpa kuafajı, pulpotomi veya pulpektomi tedavi seçenekleri olabilir (Komabayashi, Zhu, Eberhart, & Imai, 2016). Direkt pulpa kuafajı, hem koruyucu bariyer oluşumunu kolaylaştırmak için vital pulpanın üzerine biyouyumlu materyallerin yerleştirildiği hayati bir uygulamadır hem de vitalitenin sürmesini sağlar (G Bergenholtz et al., 1985; Couve, 1986). Daha kesin bir klinik perspektiften bakıldığında, direkt kuafaj, indirekt kuafaj ile pulpotomi arasında yer alan klinik bir tekniktir. İndirekt kuafaj; vital pulpanın açılmadığı durumlarda, materyalin kalan ince dentinin üzerine uygulanan bir prosedürdür. Pulpotomi, pulpa kuafajından kalan pulpanın bir kısmının çıkarılmasıyla ayrılır. Buna göre, direkt kuafaj, vital pulpanın korunmasına alternatif bir yaklaşım olarak

kullanılmıştır, böylece ABD'de yılda 22 milyona kadar kök kanal tedavisinden kaçınılabilmektedir (Wall, 2012). Bu vakalardan ise sadece birkaç milyonu semptomların tekrarlaması veya periradiküler hastalığın saptanması nedeniyle başarısız olmaktadır (Cheung, 1996; Figdor, 2002).

Bu derleme direkt pulpa kuafajında kullanılan ve kullanım potansiyeli olan güncel materyallerin bileşimini, dentinogenezise katkısını literatürde yer alan bilgiler ışığında sunmayı amaçlamaktadır.

Pulpa Kuafajı Tedavilerinde Kullanılan ve Kullanım Potansiyeli Olan Materyaller

Açığa çıkmış pulpanın oral kaviteyle ilişkide olması, pulpitis ve pulpa nekrozunun nedenidir ve pulpa nekrozunu önlemek için klinik olarak direkt pulpa kuafajı veya pulpotomi uygulanır (Komabayashi et al., 2016). Biyouyumlu dental materyaller kullanılarak direkt pulpa kuafajı tedavisinin uygulanması ile dış etkenlere maruz kalan vital pulpanın tedavi edilerek reperatif dentin oluşumunun sağlanması amaçlanır. Pulpa kuafajında direkt veya indirekt olarak kullanılan ve kullanım potansiyeline sahip olan materyaller biyolojik ve biyolojik olmayanlar olarak iki kısımda incelenebilir;

A)Biyolojik Materyaller

Genel olarak, restoratif bir materyalin biyoaktivitesi, biyolojik bir etkiye sahip olduğunu veya biyolojik olarak aktif olduğunu gösterir. Bu özellik, dentin oluşumu için gerekli olan mineral akşını indükleme potansiyeline güncel bir kaynak olarak gösterilmektedir (Hench & Thompson, 2010). Restoratif diş hekimliği açısından biyoaktif materyal "inorganik fosfat çözeltisi varlığında apatit benzeri yüzey tabakası oluşturan" olarak tanımlanmaktadır (Jefferies, 2014). Bu nedenle, remineralize dentinin ya da açık pulpa üzerinde tersiyer dentinin yeniden oluşumu biyoaktif materyaller yardımıyla sağlama işlemidir (Kunert & Lukomska-Szymanska, 2020).

Doku mühendisliği, pulpa kuafajı uygulamalarında da ilgi çekici ve umut vadeden bir yaklaşım olarak yerini almaktadır. Doku mühendisliğinde geleneksel olarak üç önemli eleman bulunmaktadır (Misako Nakashima & Huang, 2013):

1. İskele Polimerler

2. Morfogenetik Faktörler

3. Mezenşimal Kökenli Sinyal Kök Hücreleri

Bu materyallere ek olarak son yıllarda geliştirilmiş veya gelişim aşamasında olan güncel materyallerden bahsedeceğiz.

1.İskele Polimerler

Pulpadan kaynak alan kök hücrelerin reperatif ve reaksiyoner olan tersiyer dentine dönüşümünü sağlayacak olan dental hücrelere dönüşümü için iskeleler uyarıcı görevi olan yapılardır. Pulpal boşluğa yerleştirilen kök hücrelerin iskele ya da sinyal veren moleküller olmadan işlevsel doku oluşturabilme ihtimali düşüktür (M. J. C. Nakashima & reviews, 2005).

İlk analizler, pulpal kök hücrelerin tüm yetişkin kök hücreleri gibi hem in vitro hem de in vivo çalışamalarla özel hücre tiplerine farklılaşabileceğini göstermiştir. Örneğin; üçüncü molar diş tomurcuklarından tek hücreli alıntılar polimer iskelelerine tohumlandığında ve sıçanlara implante edildiğinde 20-30 hafta sonra ayırt edilebilir şekilde dentin, odontoblastlar, sementoblastlar ve mine organına dönüştüğü gözlendi (Young et al., 2002). Murray ve ark. işlevsel olan dokuyu oluşturabilmek için kök hücrelerin iskeleler ve büyüme faktörleri ile birlikte kullanımını önermişlerdir (Murray, Garcia-Godoy, & Hargreaves, 2007). İnsan kök hücrelerinin in vivo olarak dentin-pulpa kompleksi benzeri yapılara veya örgü kemik benzeri bir yapıya dönüşebilecekleri Gronthos ve Laino tarafından da gösterilmiştir (S Gronthos et al., 2002; Laino et al., 2006). Tüm bu çalışmalar dental tedavileri yenileyerek dental doku onarımının veya replasmanının fizibilitesini yenilemeye yönlendirmiştir. Bu çalışmalar doğrultusunda uygun bir iskele materyalinin seçilmesi dental doku rejenerasyonu için esastır.

İskele materyalleri, kollajen, protein, kitosan, aljinat, hyaluronik asit ve bunların türevleri gibi doğal polimerleri içerir (Galler & D'Souza, 2011) ve natural ve sentetik polimerler olarak ikiye ayrılır.

1.1.Natural İskele Polimerler

1.1.1.Kollajen Polimerler

Doğal polimerlere ait olan kollajen, insan vücudunda çözünmeyen liflerden oluşan önemli bir proteindir. Dentin matriksinin baskın bir bileşenidir ve kendi başına mineralizasyonu indüklemeden kalsifikasyonun başlatılmasını destekler. Kollajen, sitouyumlu ve biyoaktif olma avantajına sahiptir. Buna ek olarak, sentetik bir polimer olarak kontrollü bir üretim mümkündür (Misako Nakashima, 2005). Kollajen yüksek bir gerilme mukavemeti sergilediğinden örgü, dokuma ile ya da bükülerek istenilen forma getirilebilir. Kollajen implantlar vücutta parçalanabilir ve bazen hafif inflamatuar reaksiyona neden olabilir (Misako Nakashima, 2005). Kollajen liflerinin pulpa hücrelerinin göçünü, adezyonunu ve daha sonra in vivo olarak dentin oluşumunu desteklediği bilinmektedir (Kitasako, Shibata, Cox, & Tagami, 2002). Tohumlanan veya büyümekte olan hüc-

reler için hücre dışı matriks potansiyeli nedeniyle, bir dizi çalışma kollajen iskelelerinin tasarımına odaklanmıştır (Bimstein & Shoshan, 1981; Dick & Carmichael, 1980). Zhang ve ark. kök hücrelerinin bir kollajen matriksi üzerine tohumlandığı deneylerinde kök hücrelerinin yüzeye iyi adezyon sağlayan bir materyale dönüştüğünü, gözenekleri gevşek bağ benzeri doku ile doldurduğu ve hücre proliferasyonunun in vivo kollajen ile belirgin şekilde arttığını söylemiştir (Weibo Zhang et al., 2006). Kollajenin destekleyici etkisini gösteren diğer çalışmalar, kalsiyum hidroksit gibi çözünmeyen bir dentin matriksinin varlığının, in vivo rejeneratif dentinogenez sırasında kök hücrelerinin bir odontoblast benzeri hücre fenotipine indüktif farklılaşması işlemi için de önemli olduğunu göstermektedir (M Nakashima, 1990; Tziafas, Lambrianidis, & Beltes, 1993).

1.1.2.Kitosan

Kitin kimyasal olarak polimerik bir N-asetil-D-glukozamindir ve esas olarak yengeç ve karides kabuklarında bulunmaktadır. Doğal bir madde olan kitinin kullanımı hem ekolojik hem de ekonomik açıdan avantajlıdır. Kitosan kitinin deasetilasyonuyla üretilir ve asit çözeltisi içinde çözünebilmektedir. Kitosan mükemmel biyouyumluluk, yüksek biyoaktivite, biyobozunurluk, seçici geçirgenlik, antimikrobiyal aktivite, adsorpsiyon kapasitesi ve kenetlenme özellikleri gösterir (Ozlek, Rath, Kishen, & Neelakantan, 2020). İmmünopotansiyel olması, antihipertansif, serum kolesterolü düşürme, antibakteriyel ve yara iyileştirme özelliği gibi çok sayıda farmakolojik etkisi de olduğu gösterilmiştir (Asaoka, 1996; Koide, 1998). Bu biyolojik etkiler değişen moleküler ağırlıklarına ve deasetilasyon derecesine bağlıdır (Hidaka, Ito, Mori, Yagasaki, & Kafrawy, 1999).

Kitosanın hücre adezyonunu, çoğalmasını kolaylaştırdığı ve büyüme faktörlerinin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (Ueno et al., 2001; Y. Zhang, Wang, Shi, & Cheng, 2007). Fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle farmasötik ve doku mühendisliği kullanımları için membran ve iskelelere dönüştürülebilmektedir (Chen et al., 2009; Ueno et al., 2001). Gözenekli kitosan bazlı iskeleler doku rejenerasyonunda istenilen sonuçları göstermiştir (Jiang, Abdel-Fattah, & Laurencin, 2006). İskele materyallerine dayanıklılık sağlamaktadır ve mezenkimal kök hücre fonksiyonunu ve osteojenik farklılaşmayı desteklemektedir (Xu & Simon Jr, 2005; L. Zhao, Weir, & Xu, 2010). Bu nedenle, kitosan iskelesi, endojen odontoblast benzeri hücrelerin adezyonu için bir matriks sağlamak üzere pulpa kuafajında yararlı olabilir. Kitosanın kendisi dentinogenezi indüklemek için yeterli olmadığından, Transform Büyüme Faktörü TGF-21'i kitosan iskelesi ile birleştirmenin faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Hu, Zhang, Qian, & Tatum, 1998).

1.1.3.Aljinat

Aljin veya aljinat olarak da adlandırılan aljinik asit, Laminaria ve Ascophyllum türleri de dahil olmak üzere kahverengi alglerin hücre duvarlarında yaygın olarak bulunan bir anyonik polisakkarittir. D-mannuronik asit ve l-guluronik asidin doğrusal blok kopolimerizasyonu ile oluşur. Biyolojik olarak parçalanabilir, kontrol edilebilir gözenekliliğe sahiptir ve diğer biyolojik aktif moleküllere bağlanabilir. Bazı hücre tiplerinin aljinat taneciklerine kapsüllenmesi aslında hücrenin hayatta kalmasını ve büyümesini artırabilir. Hemostatik özellikleri nedeniyle, aljinat ve tuzları, jel veya sünger gibi çeşitli formlarda yara tedavisi için kullanılır. Kalsiyum aljinat ayrıca adezyon ve proliferasyon gibi hücresel aktivite özelliklerini de arttırabilir (Adams et al., 2000). İşlenmiş alglerden elde edilen kalsiyum aljinat, kalsiyum-sodyum aljinat, kollajen-aljinat ve jelatin-aljinat oldukça emici doğal lif salgılarıdır (Lok et al., 2006). Vücut sıvılarını ağırlığının 20 katına kadar emerek hidrofilik bir jel oluşturabilmesi nemli ortamda yara iyileşmesini sağlayabilmektedir. Oluşan jel zayıftır, ancak nemli bir yara iyileşme ortamı sağlar (Clark, 2001).

Aljinat, büyüme faktörü ile birlikte doku rejenerasyonunu indüklemektedir. Ek olarak iskele görevi yaparak doku farklılaşmasını indükleyebilir. Aljinat jelin, jelasyon sırasında ve sonrasında pH'ının nötr olması, toksik olmayan biyolojik olarak emilebilen bir biyomateryal olarak kullanılmasını sağlamaktadır (Klöck et al., 1997; Zein et al., 2019). Kemik morfogenetik proteini-2 içeren biyoemilebilir bir iskele aljinat jelin sert doku oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (YOKOYAMA et al., 2019).

1.1.4. Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit (HA) hücre dışı matristeki ana glikozaminoglikanlardan biridir ve hücre dışı faaliyetlerde önemli rol oynar (Dowthwaite, Edwards, & Pitsillides, 1998; Fraser, Laurent, & Laurent, 1997). Dental pulpa, dental papilladan oluşmuş bir bağ dokusudur ve büyük miktarda glikozaminoglikan ve proteoglikanların yanı sıra kollajen içerir (A Linde, 1973; Sakamoto, Okamoto, & Okuda, 1979). Daha önce dental pulpadaki HA ekspresyonunun yavaş yavaş azaldığı gösterilmiştir. Bakterilerin gelişimi sırasında dental pulpadaki HA ekspresyonunun kademeli olarak azaldığı, HA'nın dentin matriksi ve pulpanın gelişimine katkıda bulunduğunu göstermişti (Sakamoto et al., 1979). Pulpanın yara iyileşme süreçlerinde HA jellerinin in vivo yaklaşımını ve diş tomurcuk hücrelerine jelatin-kondroitin-hyaluronan tri-kopolimer iskelesinin uygulanmasını bildirmiştir (Kuo et al., 2008; Sasaki & Kawamata-Kido, 1995).

1.2.Sentetik Polimer İskele

Polilaktikasit (PLA), poliglikolikasit (PGA) ve bunların kopolimeri gibi sentetik polimerler, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış ve doku mühendisliği uygulamaları için gittikçe daha çekici hale gelen moleküllerdir. 1960'larda PLA ve PGA tıpta çoğunlukla mikroküreler şeklinde enjekte edilebilen kontrollü ilaç verme sistemleri olarak uygulanmıştır. PLA yüksek kristallik gösterir ve bozunma ürünleri vücutta meydana gelip ve emilebildiğinden biyobozunur bir polimer olarak daha çok tercih edilir. PGA'nın hazırlanması için yaygın olarak uygulanan işleme teknikleri halka açıcı polimerizasyondur (Jain, 2000). Çeşitli izomerik formlarda (D (-) ve L (+)) sunulan PLA, katalize edilmiş halka açma polimerizasyonu ile değil, aynı zamanda pekmez veya glikozun fermantasyonu ile de hazırlanabilir (Wintermantel & Ha, 2002). Her iki polimer, PLA'dan laktik asit veya idrarla atılabilen PGA'dan glikolik asit üreten ester bağlantılarının rastgele hidrolizinden kaynaklanan benzer bir bozunma hızı gösterir. Bu nedenle, materyalin bozulma oranının, konfigürasyon yapısı, kristallik, morfoloji, stres, kalan monomer miktarı, gözeneklilik ve implantasyon yeri gibi kopolimer oranının yanı sıra çeşitli kriterlere bağlı olduğu da belirtilmelidir (Jain, 2000). Arzu edilen mekanik özellikler aynı zamanda polimer oranına, fakat aynı zamanda iskelenin moleküler ağırlığına ve kristalliğine dayanmaktadır. Çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar bu polimerlerin biyouyumluluğunu ve biyolojik olarak bozunabilirliğini onaylamıştır. Bunun üzerine, materyalin miktarına ve bozunma hızına bağlı olarak in vivo asidik bozunmanın salıverilmesinden sonra hafif inflamatuar reaksiyonlar gözlenmiştir (A. C. Grayson et al., 2004; Holy, Dang, Davies, & Shoichet, 1999; Thomson et al., 1999). Bununla birlikte, sentetik biyouyumlu materyalin kullanımı, tekrarlanabilir bir sentez yapma, istenen iskelenin yapısı, boyutu, viskozitesi, gözenekliliği ve ayrıca bozunma oranını içeren mekanik ve kimyasal özellikleri kontrol etmek için büyük bir avantaja sahiptir. Ayrıca, dahil edilen biyoaktif moleküller, biyolojik olarak bozunabilir PLA, PGA veya PLGA sisteminin kontrollü salınımı ve böylece hücre fenotip ekspresyonunu etkileyerek lokal olarak uygulanabilir.

1.2.1.Biyoaktif Seramikler

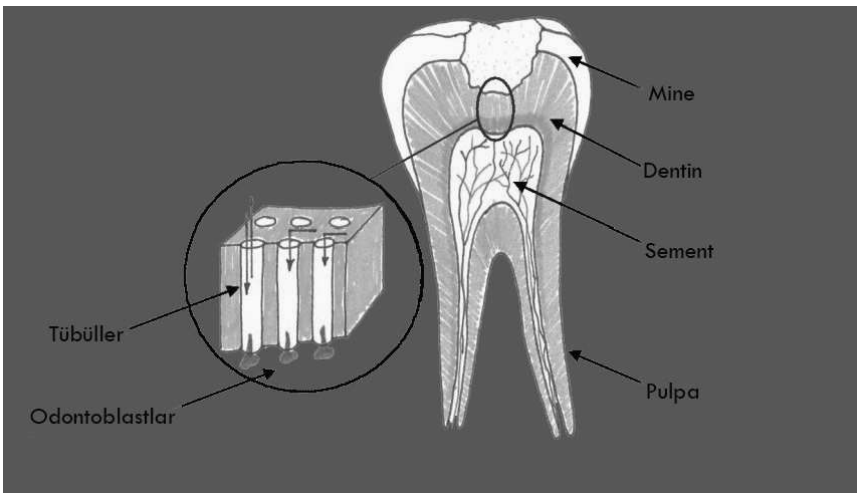
Kalsiyum fosfat (Ca/P), biyoaktif camlar ve cam seramikler, kemik tedavileri gibi sert doku rejenerasyonunda ve pulpa kuafajı maddesi olarak diş dokusu onarımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ca/P iskeleleri β-trikalsiyum fosfat (β-TCP) veya hidroksiapatitten (HA) oluşur. Bir TCP ya da HA iskelesi üretme düşüncesi, hem kemiğin hem de dişin mineral matriksinde bulunmasına dayanır. Doğal mineralize dokuya benzerliklerinden dolayı biyouyumlu ve osteoindüktif materyaller olarak uygundur-

lar. Ayrıca, sentetik olarak üretilebilirler ve günümüzde tıbbi uygulamalarda son teknoloji ürünüdürler (C. Mauth, A. Huwig, U. Graf-Hausner, & J. Roulet, 2007a). TCP ve HA'nın her ikisi de sadece kemik rejenerasyonunda değil, aynı zamanda dental rejenerasyon ve maksillofasiyal cerrahide kemik kusurlarının terapötik iyileşme süreçlerinde de uygulanır. Sıvı yöntemlere ve katı hal reaksiyonlarına bölünmüş HA tozu ve yoğun-gözenekli seramiklerin hazırlanması için bir dizi teknik gözden geçirilmiştir. Kısaca, imalat çökeltme, hidrotermal teknik ve Ca/P'nin hidrolizi ile çeşitli morfoloji, stokiyometri ve kristallik seviyeleri elde edilerek gerçekleştirilebilir. Materyal yapay diş ve diş rejenerasyonu için oldukça iyi bir potansiyeline sahiptir. Yine de, hazırlama tekniklerine (işleme, şekillendirme ve yoğunlaştırma) ve gözenekliliğe bağlı olarak dayanıklılıklarının düşük olmasından dolayı yüksüz implantlar, kaplama veya toz olarak dolgu materyali ile sınırlıdır (Suchanek & Yoshimura, 1998) . Bununla birlikte, HA veya TCP'nin klinik uygulamaları; çevrili sert dokunun hücre adezyonunu arttırmak, implant-doku arasında metalik implantlara kıyasla yüksek dayanıklılık ve daha kısa iyileşme dönemleri ile güçlü bir bağlantının oluşumu gibi avantajlara sahiptir (S Gronthos et al., 2002; Stan Gronthos, Mankani, Brahim, Robey, & Shi, 2000; W Zhang et al., 2005; Weibo Zhang et al., 2006).

2. Morfogenetik Faktörler

2.1. Kemik Morfogenetik Faktör (BMP)

Kemik morfogenetik faktör (BMP), TGF-y süper familyasına ait bir büyüme faktörüdür. Kemik indüksiyonundan sorumlu olduğu ve kondrojenetik aktiviteye sahip olduğu için vital pulpa tedavisi için iyi bir adaydır (Bessho, Tanaka, Matsumoto, Tagawa, & Murata, 1991; Butler, Mikulski, Urist, Bridges, & Uyeno, 1977). Demineralize dentin matriksi ayrıca BMP içerir. Çürük lezyonlar gibi patolojik koşullar altında, odontoblastların salgı aktivitesi, demineralizasyon sırasında dentinden serbest kalan BMP gibi sinyal molekülleri tarafından uygulanabilen bir işlem yoluyla dentin remineralizasyonu için uyarılır. Aksine, derin kavite preparasyonu, odontoblast parçalanmasına ve daha sonra muhtemelen farklılaşma yeteneğine sahip pulpal kök hücrelerden türetilen odontoblast benzeri hücrelere dönüşümüne öncü olabilmektedir. Ek olarak olgun odontoblastların yerini alacak ve reperatif dentin oluşumunu indükleyecek olaylar dizisininin başlamasını sağlayabilmektedir (Şekil 1) (Sveen & Hawes, 1968). Kök hücrelerin pulpada aktivasyonu, direkt kuafajda potansiyel bir hücresel yaklaşımı temsil eder (Stan Gronthos et al., 2000; Misako Nakashima et al., 2003).



Şekil:1 *Çürük dişin şeması ve ayrıca dentin tabakası boyunca çözücülerin difüzyonu için kanallara sahip olan dentin tübüler yapısı (sola doğru büyütme bölümüne bakınız). Çürükler tarafından parçalanan dişler bir demineralizasyon işlemine tabi tutulur ve matrikse bağlı protein sinyal molekülleri (büyüme faktörleri) salınabilir ve dentin tübülleri boyunca (mavi oklar) yayılabilir (Mauth et al., 2007a).*

2.2.Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

FGF ailesi üyelerinin, insan pulpa hücre kültürlerindeki alkalin fosfataz aktivitesini arttırmadan dentin matriksinin mineralleşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Shiba et al., 1998; I Thesleff & Aberg, 1999; Irma Thesleff & Sharpe, 1997). Bu sitokinler, çürükle meydana gelen pulpal yaralanmalar sonrası hücresel tepkinin meydana gelmesinde önem arz etmektedir. Smith ve ark. odontoblastlar tarafından sentezlenen ve dentin matriksi içinde bulunan büyüme faktörlerinin, plak bakteri asitlerinin neden olduğu çürük demineralizasyon süreçlerinde salgılandığını söylemişlerdir (A. Smith, Tobias, & Murray, 2001; A. J. Smith, 2003). Pulpanın açıldığı dentin defektleri üzerine FGF yerleştirilmesinin, dentin benzeri mineral oluşumunu indüklediği ve yeni bir dentin-pulpa kompleksi oluştuğu bildirilmiştir (Kikuchi et al., 2007).

2.3.Dentin Matriks Proteini (DMP)

Dentin organik matriksi esas olarak kollajen lifleri ve kollajenöz olmayan proteinlerden (NCP'ler) oluşur (George, Sabsay, Simonian, & Veis, 1993; Veis, 1993). Tip I kollajen lif dizileri, mineralize edilmiş dentine gerilme dayanıklılığı sağlarken, sertlik ve yüksek basınca olan dayanıklılığı, kollajen lifleri içinde biriken mineralize fazın kristallerinde sayesinde sağlanır (Gao, Ji, Jäger, Arzt, & Fratzl, 2003). Dentin NCP'leri, kollajene göre küçük miktarlarda bulunmasına rağmen, mineralizasyon sürecinde

önemli fonksiyonel öneme sahiptir (Sabsay, Stetler-Stevenson, Lechner, & Veis, 1991). Dentin matriks proteini (DMP), dentin sialoproteini (DSP) ve dentin fosfoforini (DPP), dentin mineralizasyonunda düzenleyici rol oynayan üç NCP'dir (Wozney & Rosen, 1998). DMP, mineralleştirici dentin matriksinden klonlanan ilk gendir (George et al., 1993). Narayanan ve ark. tarafından yapılan çalışmada in situ hibridizasyon ile RNA ekspresyon analizi, DMP'nin, dentin mineralizasyonu, stabil transgenik hücre dizileri sırasında DMP'nin biyolojik rolü araştırılmış ve DMP'yi aşırı eksprese eden adenoviral olarak enfekte olmuş hücreler üretilmiştir (Narayanan et al., 2001). Bu deneylerden elde edilen veriler, DMP'nin pluripotent ve mezenkim türevli hücrelerde, fonksiyonel odontoblast benzeri hücreleri farklılaştırmaya ve oluşturmaya teşvik edebilmektedir. Bu dönüştürülmüş hücreler, terminal olarak farklılaşmış odontoblastlar, yani DSP ve DMP için işaretleyicileri eksprese etme yeteneğine sahiptir (Anders Linde, 1989).

2.4.Transforme Edici Büyüme Faktörü-β (TGF-β)

Odontoblast tabakasının tahrip edilmesinden sonra, dentin pulpa hücreleri pulpanın daha derin bölgesinden nekroz bölgesine göç eder ve odontoblastlara ayrılır. Farklılaşmayı takiben, mitotik evre sonrası odontoblastlar, dentini remineralize edebilen ve üreten bir tür hücre dışı matriksi sentezler ve sekrete ederler. Bununla birlikte, odontoblast diferansiyasyonunun moleküler temeli net değildir, ancak sinyal molekülleri, özellikle TGF-β ve BMP'ler gibi hücre büyümesini, farklılaşmayı ve fonksiyonu düzenlemede önemli rollere sahip olan transform büyüme faktörü-beta (TGF-β) süper ailesinin üyeleri, diş gelişimi ve doku onarımının kontrolünde rol oynamaktadır (BEGUE-KIRN, SMITH, RUCH, & LESOT, 1992). TGF-β'nın üst familyası geniş bir büyüme faktörü grubudur ve TGF-β1'in, pulpa dentin yaralanmasına tepkisini düzenlemek için önemli bir aday olduğu ileri sürülmüştür (Magloire et al., 2001; Tziafas & Papadimitriou, 1998). TGF-β1'in diş gelişimi boyunca eksprese edildiği gösterilmiştir. TGF-β reseptörleri I ve II'nin odontoblastlar ve dental pulpa hücrelerinin davranışını modüle edebildiklerini Sloan ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda göstermiştir (Sloan, Matthews, & Smith, 1999).

3. Mezenşimal Sinyal Hücreleri

3.1. Dentinal Pulpa Kök Hücresi (DPSC)

Dental pulpa rejenerasyonu, dentin-pulpa kompleksinin yeniden oluşturulması ve potansiyel bir biyomateryal geliştirmek için proliferasyonun ve farklılaşma süreçlerinin detaylı bilinmesi gerekir. Bu nedenle, bir in vitro dental pulpa hücre kültür sistemi kullanılarak dental rejenerasyon

süreçlerinin incelenmesi, odontoblast benzeri hücre farklılaşmasına ve indüklenen dentin matriks mineralizasyonuna yol açan biyolojik süreçler hakkında bir fikir verebilir. Sadece in vitro dental pulpa hücresi (DPC) davranışı hakkında tam bir bilgiye dayanarak ve in vivo deneyleri takiben, oldukça uygun bir dolgu materyalinin geliştirilmesi gereklilikleri üzerine sonuçlar çıkarılabilir. DPSC içeren potansiyel bir hücre popülasyonunun izole edilmesinin mümkün olup olmadığı, proliferasyon ve farklılaşma yeteneğinin kanıtlanması gerektiği üzerine çalışmalar devam etmektedir (Mauth et al., 2007a).

3.2. Çekilmiş Dişlerden Elde Edilen Kök Hücreler (SHED)

Dentinal pulpa kök hücreleri (DPSC'ler) ve çekilmiş dişlerden elde edilen kök hücreler (SHED), kendini yenileme ve farklılaşma kapasitesine sahip yeni bir kök hücre popülasyonu olarak tanımlanmıştır. Nakamura ve ark., doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta klinik uygulama için mezenkimal kök hücreleri kullanmışlardır. SHED, DSPC'ler ve Kemik İliği Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin (BMMSC) çoğalması ve kök hücre markerini karşılaştırmışlardır. SHED'in DSPC ve BMMSC'lerden daha fazla proliferasyon oranına sahip olduğu ve terapötik uygulamalar için bir hücre kaynağı olarak arzu edilen bir seçenek olabileceği sonucuna varmışlardır (S. Nakamura et al., 2009).

3.3. Apikal Papilladan Alınan Kök Hücreler (SCAP)

Apikal papilladan alınan kök hücreler (SCAP) hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat (HA/TCP) ile beraber kullanılarak taşıyıcı bir araç yardımıyla, immün yetmezliği olan farelerin subkütan boşluğuna implante edildiğinde dentin oluşturan odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmışlardır (Sonoyama et al., 2006a). SCAP, daha önce keşfedilen dental pulpa kök hücreleriyle (DPSC) benzer özellikler gösterse de histolojik, immünohistokimyasal, hücresel ve moleküler analizlerle değerlendirilmiş; sonuçta çeşitli yönlerde farklı davrandıkları görülmüştür (Stan Gronthos et al., 2000). SCAP'ın kök dentini oluşumundan sorumlu birincil odontoblastların kaynağı gibi göründüğü hipotezini desteklemek araştırmalar yapılırken, DPSC'lerin yedek odontoblastların muhtemel kaynağı olacağı belirtilmiştir (Sonoyama et al., 2006b). Olgunlaşmamış dişleri tedavi ederken bu kök hücrelerin korunması, kök oluşumunun tamamlanmasında kullanılabilmektedir. Bu kök hücrelerin, periradiküler inflamasyon, endodontik olarak tedavi edilmiş olgunlaşmamış dişlerde ve ototransplante edilmiş dişlerde kök olgunlaşmasının devamındaki potansiyel rolü tartışılmaktadır. Pulpa/dentin rejenerasyonu için SCAP ve diğer pulpa kök hücrelerinin kullanılması ve potansiyel olarak gelecekteki klinik olarak yerinin belirlenmesi için çalışmalar yapılmaktadır (Sonoyama et al., 2006a).

4.Diğer Güncel Biyolojik Materyaller

4.1.Glikojen Sentaz Kinaz-3 İnhibitörü (GSK-3)

Pulpanın açılması ile sonuçlanan diş hasarına yanıt olarak reperatif dentin köprüsü oluşumu, pulpanın korunmasına ve onarımına hizmet eden doğal bir olgudur (Cvek, 1978). Reperatif dentin üreten yeni odontoblast benzeri hücreler, hasar bölgesinde salınan sinyallerle harekete geçen pulpal kök hücrelerden oluşur (Babb, Chandrasekaran, Neves, & Sharpe, 2017). Kök hücre mobilizasyonu için Wnt/β-katenin sinyali gereklidir ve aktivitesinin genetik titrasyonu, reperatif dentin oluşumunun derecesini modüle eder (Babb et al., 2017; Neves, Babb, Chandrasekaran, & Sharpe, 2017). Glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3), Axin ve β-katenin'i fosforile eden Wnt/cat-katenin sinyal yolunun çekirdek bir hücre içi bileşenidir (Liu et al., 2002; Zeng et al., 2005). GSK-3'ün bir dizi küçük moleküllü antagonisti, duyarlı hücrelerde Wnt aktivitesini başlatmak için geliştirilmiştir (Zaugg et al., 2020). Biyolojik olarak bozunabilir kollajen süngerlerinin, farelerde GSK-3 inhibitör ilaçlarının doğrudan deneysel olarak oluşturulan derin kavitelere verilmesi, pulpal kök hücrelerde Wnt aktivitesinin up-regülasyonu ile sonuçlanmıştır (Neves et al., 2017). Uyarılmış yüksek Wnt aktivitesinin sonucu, reperatif dentin oluşumunda önemli bir artıştır. Kollajen sünger biyo-bozunur olarak, reperatif dentin ile değiştirilir, böylece açılmış pulpa üzerinin tersiyer dentin ile doldurulması sağlanır (Neves et al., 2017).

Wnt/β-cat sinyallemesinin aktivasyonu, doku hasarına karşı oluşan erken bir yanıttır ve tüm dokularda hücresel bazlı onarımın uyarılması için gerekli gibi görünmektedir (Fuerer, Nusse, & Ten Berge, 2008; Whyte, Smith, & Helms, 2012). Aksin 2, bir negatif regülatör ve aynı zamanda bu sinyal yolunun bir aşağı akış hedefidir. Wnt/β-cat sinyal transdüksiyonunun önemli bir sitoplazmik bileşeni, Wnt ligand/reseptör bağlanması olmadan β-katenin ve Axin'i fosforile ederek ubikitinasyon ve bozunmaya yol açar. Wnt ligandlarının varlığında, GSK-3 aktivitesi, β-kateninin, Axin214 içeren hedef genlerin ekspresyonunu düzenlemek için Lef/Tcf transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girdiği nükleusa girmesine izin vererek inhibe edilir (Clevers & Nusse, 2012). Neves ve ark., ilk Axin 2 ekspresyonunun ve dolayısıyla Wnt/β-cat sinyallemesinin diş hasarından sonra up-regüle edildiğini doğruladıktan sonra, Wnt sinyal agonistlerinin eklenmesinin reperatif dentin oluşumunu uyarmak ve böylece çürük temizleme işleminin ardından kayıp dentin geri kazanımı için etkili bir yol sağlayabileceğini gösteren çalışmalar yapmışlardır (Neves et al., 2017). Çok sayıda küçük moleküllü glikojen sentaz kinaz-3 (GSK3) inhibitörü geliştirilmiş ve farklı deneysel bağlamlarda ve bir durumda Tideglusib'in (NP-12, NP03112) Wnt aktivitesini etkili bir şekilde upregüle ettiği göste-

rilmiştir (Meijer, Flajolet, & Greengard, 2004; Sato, Meijer, Skaltsounis, Greengard, & Brivanlou, 2004). Alzheimer hastalığı tedavisi için FDA onaylı bir ilaç olan Tideglusib, diş büyümesine katılan ve dentinogenezi destekleyen bir glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) inhibitörüdür (柳青青, 2019).

4.2.İpek Serisin

Kalsiyum hidroksitin pulpa üzerindeki ilk etkisinin yıkıcı olduğu ve alkalin pH'ının (hidroksil iyonlarının yüksek konsantrasyonu) kimyasal hasar yaratarak pulpanın nekrozuna yol açtığı bilinmektedir (Akhavan, Arbabzadeh, Bouzari, Razavi, & Davoudi, 2017; Glass & Zander, 1949). Bu nedenle, pulpanın kapatılması sırasında doku yıkıcılığını en aza indirgeyebilen biyouyumlu maddelerin araştırılması, bilimsel başarıda kilit rol oynamaktadır (Zakerzadeh, Esnaashari, & Dadfar, 2017). Son çalışmalar, ipekböceği kozasından elde edilen ipek serisin gibi doğal maddelerin, saf halde veya diğer materyallerle kombine bir şekilde doku iyileşmesinde biyomateryal olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Hartmann, Brancalhão, Ribeiro, Rangel, & Brandão, 2019). Serisin, moleküler ağırlığı 20 ile 400 kDa arasında olan yüksek oranda hidrofilik bir proteindir ve 18 amino asitten oluşur. Amino asitlerin lateral zincirlerinin polar grupları (karboksil, hidroksil ve amin grupları), organik bileşimi, çözünürlüğü ve yapısal organizasyonu ile birlikte antioksidan, nemlendirici, iyileşme, antibakteriyel ve antimikrobiyal özelliklerini sağalayan çapraz bağlanmalara, kopolimerizasyonlara ve diğer polimerlerle kombinasyonlara izin verir (Kato et al., 1998; Wu, Wang, & Xu, 2007). Lamboni ve ark., cilt yaralarının iyileşmesi ve iyileşme materyalleri içerisine ipek serisin katılmasının, daha fazla adezyona, göçe, fibroblast ve keratinosit büyümesine yol açtığını; ayrıca kollajen üretimini ve cilt yarası re-epitelizasyonunu arttırdığını söylemişlerdir (Lamboni, Gauthier, Yang, & Wang, 2015). Dental pulpa gibi bağ dokusu üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, Xie ve ark., farelerin siyatik sinirinde ipek serisin kullanımının fonksiyonel iyileşmeye izin verdiğini bildirmiştir (Lamboni et al., 2015).

Rejeneratif, iyileştirici tıp ve doku mühendisliğinde ipek serisinin potansiyel uygulamasını gözlemleyen araştırmacılar bu materyalin, direkt pulpa kuafajı gibi prosedürlerde odontolojiye büyük ilgi göstermişlerdir, çünkü materyal ve bağ dokusu arasında direkt bir temas olabileceğini ve iyi bir alternatif olabileceğini söylemişlerdir (Lamboni et al., 2015; Ramesan, Athira, Jayakrishnan, & Gopinathan, 2016; Siritientong & Aramwit, 2015; Hongjian Xie et al., 2015).

4.3.İlloprost

Prostasiklin (prostaglandin I2, PGI2), araşidonik asitten sentezlenen güçlü bir kemoatraktan ve anjiyojenik moleküldür. PGI2 sentazın gene-

tik olarak delesyonu in vivo kemik oluşumunda bozulması, PGI2'nin sert dokuların remodelasyonunda rol oynadığını göstermektedir (Huang et al., 2010). PGI2 analogu olan illoprost, hayvan modellerinde revaskülarizasyonu teşvik etmek ve kan akışını arttırmak için vasküler yetmezlik içeren sendromlu hastalarda kullanılmıştır (Lehmann, König, Dettmann, Birnbaum, & Kox, 2001; Wigley et al., 1994). Aynı zamanda stabil uzun etkili bir PGI2 analogu olan illoprost, aerosol inhalasyonu veya intravenöz enjeksiyon yoluyla klinik tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Skuballa, Schillinger, Stürzebecher, & Vorbrueggen, 1986). Başlangıçta primer pulmoner hipertansiyon ve Reynaud hastalığının tedavisi için kullanılan illoprost, kan damarlarını genişleterek ve trombosit agregasyonunu azaltarak vaskülarizasyona neden olmaktadır (Loureiro et al., 2007; McHugh et al., 1988).

Önceki çalışmalar, illoprostun in vitro olarak insan dental pulpa hücrelerinde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ekspresyonunu ve proliferatif büyüme faktörlerinin yanı sıra in vivo dental pulpa kan akışını ve tersiyer dentin oluşumunu arttırdığını göstermiştir (Limjeerajarus, Chanarattanubol, Trongkij, Rujiwanichkul, & Pavasant, 2014; Limjeerajarus, Osathanon, Manokawinchoke, & Pavasant, 2014). Jearanaiphaisarn ve ark. yaptıkları çalışmada, illoprostun dentin ve sert doku oluşumunun yanı sıra pulpal revaskülarizasyonu sağlamak için kullanılabilecek başka bir mezenkimal kök hücre olan periodontal ligament hücrelerinde VEGF ekspresyonunu artırabildiğini göstermiştir (Jearanaiphaisarn, Sanharati, Pavasant, & Limjeerajarus, 2018). Bu çalışmalar, illoprostun dentin rejenerasyonu için pulpa kuafaj materyali ve/veya kök kanalında iskele olarak potansiyel uygulamaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. İlloprostun klerensi nispeten hızlıdır ve yarı ömrü 30 dakikadır(Stitham, Midgett, Martin, & Hwa, 2011).

B) Biyolojik Olmayan Materyaller

Direkt pulpa kuafajı, sağlıklı bir pulpanın travmatik yaralanmalardan dolayı veya iyatrojenik yollardan dış etkenlere maruz kalmasıyla gerçekleştirilir (Fuks, 2008). Kuafaj sırasında, materyal direkt maruz kalan bölgenin üzerine yerleştirilir ve böylece iyileşme sürecini uyarabilir. Başarılı olursa, başka tedavilere (örn. kök kanal tedavisi) olan ihtiyacı ortadan kaldıracaktır. Burada amaçlanan remineralize olabilen dekalsifiye dentin dokusunun veya ekspoz olmuş pulpanın biyouyumlu bir materyalle örtülmesi ve tersiyer dentin yapımının uyarılmasıdır. Oluşan şiddetli pulpal travma sonucu odontoblast katmanı tahrip olur, dentin-pulpa kompleksi, progenitör hücre alımı ve salgılayıcı hücrelerde farklılaşma ve onarıcı dentinogenezin uyarılması yoluyla yeniden üretilir (Bagnasco et al., 2015).

Pulpanın tedavisinde en sık kullanılan biyolojik olmayan materyallerden olan kalsiyum hidroksit, bakteriyel penetrasyonu ve pulpal dokunun tahrişini en aza indirgeyebilen olağanüstü antibakteriyel özelliklere sahip bir materyaldir. Bu ajan kullanılarak klinik başarı oranı yıllarca takip edilebilir. Bununla birlikte, kalsiyum hidroksit, pulpanın kapatılmasından sonra pulpa yüzeyi iltihabı ve nekrozu gibi dezavantajlar sergilemektedir. Oluşan dentin köprüsündeki tünel kusurlarının varlığı nedeniyle tekrarlayan enfeksiyona karşı altta yatan pulpaya hermetik bir sızdırmazlık sağlayamaz. Oral sıvılarda yüksek çözünürlük, adezyon eksikliği ve zaman içinde bozulma gibi dezavantajlara sahiptir (Cox, Tarim, Kopel, Gürel, & Hafez, 2001; Hilton, 2009). Son zamanlarda, mineral trioksit agregat (MTA), radyopasite için trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat ve bizmut oksid şeklinde kalsiyum oksitten oluşan kalsiyum hidroksite popüler bir alternatif haline gelmiştir (J Camilleri, 2008). Histolojik çalışmalar ve in vitro çalışmalarda MTA'nın kimyasal ve fiziksel özellikleri, antibakteriyel aktiviteleri, biyouyumlulukları ve sızdırmazlık özellikleri ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir (J. Camilleri & T. Pitt Ford, 2006; Eskandarizadeh, Shahpasandzadeh, Shahpasandzadeh, Torabi, & Parirokh, 2011; Rahimi et al., 2012). Direkt pulpa kuafajında kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında MTA'ya karşı pulpal doku reaksiyonunda farklılıklar olduğu görülmektedir. MTA ile dentin köprüsü oluşumu, kalsiyum hidroksit ile oluşturulandan daha homojen (daha az tünel defekti) ve daha lokalize görünmektedir (J. Camilleri & T. Pitt Ford, 2006; Witherspoon, 2008; Zhu & Xia, 2003).

Biyolojik olmayan materyalleri sıraladığımızda:

1. Kalsiyum Hidroksit
2. Mineral Trioksit Agregat(MTA)
3. Biodentin
4. Mine Matriks Proteini (Emdogain)
5. Propolis
6. Lazer Uygulamaları
7. Theracal LC
8. Grafen
9. Bioagregat
10. Kalsiyumla Zenginleştirilmiş Siman (CEM)
11. Endosequence Kök Onarım Materyali (ERRM)

1.Kalsiyum Hidroksit

Kalsiyum hidroksit, $Ca(OH)_2$ formülü ve 74.08 molekül ağırlığına sahip beyaz kokusuz bir tozdur. Sudaki çözünürlüğü düşüktür (25°C'de yaklaşık 1.2 g/l) ve sıcaklık yükseldikçe çözünürlüğü azalır. Yüksek bir pH'a (yaklaşık 12.5-12.8) sahiptir ve alkolde çözünmez. Vital dokularla doğrudan temas ettiğinde doku sıvılarında çözünür (Meadow, 1984).

1921'de diş hekimliğine giren kalsiyum hidroksit $Ca(OH)_2$, antibakteriyel özellikleri ve onarıcı dentin oluşumunu uyarabilme yeteneği nedeniyle uzun süredir direkt kuafaj materyallerinin "altın standardı" olmaya devam etmektedir (Edwards, Mason, & medicine, 2006). Ancak, $Ca(OH)_2$'nin, oldukça çözünür olduğu, zayıf bir sızdırmazlık sağladığı ve altında oluşan reperatif dentin içinde "tünel kusurları" ortaya çıktığı için bazı dezavantajları olduğu bildirilmektedir (Nowicka, Wilk, Lipski, Kołecki, & Buczkowska-Radlińska, 2015). Ayrıca pulpaya karşı oluşan stimulanlar yeterince güçlü olduğunda ve/veya hızlı ilerlediğinde, terminal olarak farklılaşmış odontoblastlar, yaralı odontoblastları çoğaltma-değiştirme veya yeni dentin üretme yeteneğinden yoksundur. Bu tür klinik zorluklar, yenilikçi alternatif tedavi yöntemlerine bakmayı gerekli kılmaktadır(Abdelaz, ElZoghbi, Shokry, Ahmed, & Rasha, 2019).

$Ca(OH)_2$ pulpaya direkt uygulandığında, yüzeyel pulpa nekrozu ve inflamasyonu oluşturur. Meadow ve ark. göre, saf kalsiyum hidroksit yaklaşık 1.5 mm pulpa dokusunu nekroze eder (Meadow, 1984). Schroder ve ark. başka bir çalışmada, pH'ı 12.5 olan kalsiyum hidroksitin, pulpanın en yüzeysel katmanlarında likefaksiyon nekrozuna neden olduğunu bulmuştur ve daha derin pulpa tabakaları etkilendiği zaman (bu seviyelerde koagülasyon nekrozuna neden olur) $Ca(OH)_2$'nin toksisitesi hızla nötralize olur (Schröder, 1973). Koagülatif nekrotik doku, yakın vital pulpa dokusunda orta derecede irritasyona neden olur. Bu orta dereceli irritasyon, enflamatuar bir tepki başlatacak ve bakterilerin yokluğunda sert bir doku bariyeri oluşturmaktır. Tersine, Stanley ve Lundy kontrollü sertleşebilen kalsiyum hidroksit formülasyonlarının yüzeyel pulpa katmanlarını nekroz edemeyeceğini ve sert doku bariyeri ile iyileşmeye başlamanın sadece saf kalsiyum hidroksit ile gerçekleştiğini bildirmiştir(Stanley & Lundy, 1972).

2. Mineral Tiroksit Agregat (MTA)

MTA, köpek modellerinde ve insan olmayan primatlarda etkili bir pulpa kapaklama materyali olduğu gösterilen biyoaktif bir silikat simandır (J. Camilleri & T. J. I. e. j. Pitt Ford, 2006; FORD, Torabinejad, ABEDI, BAKLAND, & KARIYAWASAM, 1996). Bu materyal, küçük parçacık boyutu, sızdırmazlık kabiliyeti, alkalin pH ve yavaş salınımı nedeniyle başarılıdır (Sarkar, Caicedo, Ritwik, Moiseyeva, & Kawashima, 2005).

Araştırmacılar, MTA'nın pulpal hücre proliferasyonunu, sitokin salınımını, sert doku oluşumunu ve bileşimde hidroksiapatite benzeyen dentin ile bir arayüz sentezini indüklediğini bildirmiştir (Andelin, Shabahang, Wright, & Torabinejad, 2003; Moghaddame-Jafari, Mantellini, Botero, McDonald, & Nör, 2005; Takita et al., 2006). Materyal absorbe olmaz, nem varlığında sertleşir, nispeten yüksek basınç dayanımına sahiptir ve sürekli yüksek alkalin pH'a sahiptir (Mahmoud Torabinejad, Hong, McDonald, & Ford, 1995).

Rejeneratif endodontik prosedürlerde iskeleleri koruyan, nekrotik pulpa ve açık apeksli dişlerde apikal bariyerler, perforasyon onarımlarının yanı sıra kök kanal dolgusu ve kök ucu doldurma için yaygın olarak kullanılan dental bir materyaldir. Son zamanlarda bir dizi biyoaktif endodontik siman piyasaya sürülmüştür. Bu materyallerin çoğu, bileşimlerinde kalsiyum ve silikat içerir; bununla birlikte biyoaktivite, bu simanların ortak bir özelliğidir(M Torabinejad, Parirokh, & Dummer, 2018). İnsanlarda MTA kullanılarak yapılan kısmi pulpotomiler veya direkt pulpa kuafajlarını inceleyen son çalışmalar, kısa vadede olumlu sonuçlar göstermiştir(Aeinehchi, Eslami, Ghanbariha, & Saffar, 2003; Barrieshi-Nusair & Qudeimat, 2006; Iwamoto et al., 2006; Witherspoon, Small, & Harris, 2006).

3.Biodentin

Biodentin, mineral tiroksit agregatın kullanımına benzer olarak kuron ve köklerde dentin yerine kullanılabilen dentin benzeri mekanik özelliklere sahip yeni bir kalsiyum silikat bazlı restoratif simandır (Laurent, Camps, & About, 2012; Zanini, Sautier, Berdal, & Simon, 2012). Vital pulpa hücreleri üzerinde olumlu etkiye sahiptir ve tersiyer dentin oluşumunu stimüle eder (Laurent et al., 2012; Zanini et al., 2012). Vital pulpa dokusu ile direkt temas, aynı zamanda reperatif dentin oluşumunu teşvik eder (Laurent et al., 2012; Tran et al., 2012). Toz ve sıvıdan oluşan biodentin, esas olarak Portland çimentosunun ana bileşeni olan kalsiyum karbonatın ($CaCO_3$) yanı sıra trikalsiyum ve dikalsiyum silikat ($3CaO{\cdot}SiO_2$ ve $2CaO{\cdot}SiO_2$) içerir. Zirkonyum dioksit (ZrO_2) kontrast maddesi olarak işlev görür. Sıvı, polikarboksilat (bir süperplastikleştirici ajan) karışımı ile sulu çözelti içinde bir reaksiyon hızlandırıcı ve azaltıcı ajan olarak kullanılan kalsiyum klorürden ($CaCl_2{\cdot}2H_2O$) oluşur (Laurent et al., 2012; Tran et al., 2012). Biodentinin kıvamı fosfat simanın kıvamına benzer. Materyal, herhangi bir işlem yapılmadan dentin restorasyonu yapmak için spatül yardımıyla direkt kaviteye uygulanabilir (Koubi et al., 2013; Raskin, Eschrich, Dejou, & About, 2012).

Biodentin, ampül içindeki sıvı su, kalsiyum klorür ve su bazlı bir polimerden oluşur (About, 2016). Dentin köprüsü oluşumunu indükleyen biyoaktif bir kütle kaviteye doğrudan uygulanabilir. Biodentinin, mineral

bakımından zengin bir arayüzey tabakası ve materyalin arayüzey tabakadan mikromekanik olarak alttaki dentin içine doğru tutunmasını sağlayan, dentin tübüllerine doğru uzanan tag benzeri bir yapıdan oluştuğu bildirilmiştir (Atmeh, Chong, Richard, Festy, & Watson, 2012). İyi mekanik özelliklere, mükemmel biyouyumluluk ve biyoaktif davranışa sahip olan biodentin yaklaşık 12 dakika içinde sertleşir ve dişi renklendirmez (About, 2016). Brizuela ve ark., daimi genç dişlerin biodentin ile yapılan direkt kuafajın sonuçlarını araştırmak, MTA ve kalsiyum hidroksit ile karşılaştırmak için randomize bir klinik çalışma yürüttüler. Çalışma, biodentinin 3, 6 ve 12. aylarda incelenmesi sonrası materyallerin yapıları incelenmiş; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Brizuela et al., 2017).

4.Mine Matriks Proteini (Emdogain)

Mine matriks proteinleri, sementogenezde ve periodontal bağlanma aparatının gelişiminde önemli rol oynarlar (Hammarström, 1997; Heijl, Heden, Svärdström, & Östgren, 1997). Başlıca bileşenleri olan amelogeninler, odontogenezi taklit eden rejeneratif bir süreci indükleyerek lokal büyüme faktörünü ve sitokin ekspresyonlarını uyaran karşılıklı ektodermal-mezenkimal sinyallere katılırlar (R. E. Grayson, Yamakoshi, Wood, & Ågren, 2006; D. L. Johnson, Carnes, Steffensen, & Cochran, 2009; Suzuki et al., 2005).Mine matriks türevleri ticari olarak Emdogain (EMD) (Straumann AG, Basel, İsviçre) olarak temin edilebilir. Emdogain, domuz ve insan mine proteinleri arasındaki yüksek derecedeki homoloji temelinde domuz dişlerinin geliştirilmesinden türetilir ve çoklu klinik uygulamalara sahiptir (Brookes, Robinson, Kirkham, & Bonass, 1995).

Oida ve ark. amelogenin, odontogenez sırasında dental pulpa hücrelerinin büyümesine ve olgunlaşmasına karıştığından, önceki çalışmalar, maruz kalan bölgelerin altındaki dentin rejenerasyonunu düzenlemek ve büyüme faktörlerinin indüklenmesinden yararlanmak için EMD'nin direkt kuafaj materyali olma potansiyelini araştırmıştır (Oida et al., 2002). Nakamura ve ark. domuzlar üzerinde yaptığı ilk çalışmalarda amelogenin ile tedavi edilen pulpalarda, kalsiyum hidroksit ile kapatılmış olanlara kıyasla daha belirgin reperatif dentin oluşumu rapor etmiştir (Y. Nakamura et al., 2001). Maruz kalan insan pulpalarında kuafaj üzerine kör, randomize bir klinik çalışmada, postoperatif semptomların EMD jeliyle tedavi edilenlerin, kalsiyum hidroksitle tedavi edilen pulpalara göre daha az olduğunu bildirilmiştir (Olsson, Davies, Holst, Schröder, & Petersson, 2005).Bununla birlikte, araştırmacılar EMD jelinin (yani, propilen glikol aljinat jel içinde çözülmüş EMD'nin), zayıf sızdırmazlık özellikleri nedeniyle sert bir doku bariyeri üretiminde etkisiz olduğunu bildirmiştir. Sert doku bariyeri oluşumunun avantajına ilişkin kesin olmayan kanıtlar, insan

birincil kaninlerinde pulpotomi için EMD jelinin kullanılmasıyla da bildirilmiştir (Sabbarini, Mounir, & Dean, 2007).

5.Propolis

Bal arıları tarafından yapılan, güçlü bir antimikrobiyal ve antienflamatuar ajan olan propolis, insan sağlığı için yararlı bir materyal olarak kabul edilmektedir. Bal arıları reçineyi ağaçların ve yaprak tomurcuklarının kabuğundaki çatlaklardan toplar (Olsen, Peterson, & Rohlin, 2006). Genel olarak propolis, toplanma yerine ve zamanına bağlı olarak organik kalıntılar da dahil olmak üzere %50 reçine ve bitkisel balsam, %30 balmumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer çeşitli maddelerden oluşur (Molan, 2001; Moreno, Isla, Cudmani, Vattuone, & Sampietro, 1999).Propolis bileşenleri iklim, mevsim ve yer nedeniyle büyük farklılıklar gösterir; dolayısıyla kimyasal formülü stabil değildir (Lu, 1996; Sforcin, Fernandes Jr, Lopes, Bankova, & Funari, 2000). Propolisteki farmakolojik olarak aktif bileşenlerden olan flavonoidler, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antienflamatuar özelliklere sahip iyi bilinen bitki bileşikleridir (Molan, 2001). Propolis uygulamaları üzerindeki çalışmalar, terapötik ve biyolojik özellikleri nedeniyle artmıştır (Sforcin et al., 2000). Diş hekimliğinde propolisi içeren güncel araştırmalar, özellikle karyoloji, ağız cerrahisi, periodontoloji ve endodonti başta olmak üzere birçok alana yayılmaktadır. Parolia ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada propolis, kalsiyum hidroksit ve MTA'nın pulpa kuafajı üzerine etkinlikleri değerlendirilmiş, propolis ve MTA'nın kalsiyum hidrooksite göre daha erken ve kalın dentin köprüsü oluşumu sağladığını söylemişlerdir (Parolia et al., 2010).

6. Lazerler

Olivi ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada Erbium Chromium: YSGG lazer ile vital pulpa üzerine yaptığı çalışmalarda %85 oranında 48 aylık takipte pozitif yanıt almışlardır (Giovanni Olivi & Genovese, 2006). Başka bir çalışmada Jayawardena ve ark. Er:Yag lazer ile pulpa üzerine hem antikoagulatif hem de dentin rejenerasyonunu indüklemek amaçlı yaptıkları çalışmalarda geleneksel tekniklerle karşılaştırdıklarında 2 haftada başarılı sonuçlar almışlardır (Jayawardena, Kato, Moriya, Takagi, & Endodontology, 2001). Erbiyum lazerler, orta kızılötesi spektrumda (2780-2940 nm) elektromanyetik radyasyon yayar; tercihen su ve hidroksilapatit ile etkileşime giren bu lazerler, hem yumuşak dokular (sakız ve pulpa) hem de sert diş dokularında ve daha seçici olarak su bakımından zengin çürük dokuyla etkili bir ablasyon etkisine sahiptir (G Olivi, Genovese, Maturo, & Docimo, 2007). Erbium: YAG lazeri yaklaşık 100 μm'de yüzeysel etkileşime girer ve su ile büyük ölçüde emilir (G Olivi et al., 2007).

Melcer ve ark., yaptıkları çalışmada CO_2 lazerin direkt pulpa kuafajı için kullanılmasını önermiş ve avantajların, dentin dokusunun reperatif dentin oluşumu ve her şeyden önce sterilizasyon nedeniyle gelişmiş bir restorasyonu (skarlaşma) içereceğini belirtmiştir. Bu çalışmada lazer tedavisinin termal etkilerine inflamasyonlu pulpanın lazer ışınlaması ile direkt kuafajından sonra başarılı pulpa restorasyonu ile tamamlamışlardır(Melcer, Chaumette, Melcer, & Zeboulon, 1985).

7.Theracal LC

Theracal LC hibrit bir materyaldir (Dutta & Saunders, 2014). Birleşimine Portland tip III çimento (%45), koyulaştırıcı madde olarak füme silika (%7), reçine (%43), bizmut oksit (% 3), baryum sülfat (%3) ve radyoopakerler vardır (Suh, Yin, Cannon, & Martin, 2008). Theracal LC, hidrasyonla sertleşen bir hidrofilik silikat materyalidir. Hidrasyon, hidrofilik bir siman oluşumuna yol açan kimyasal reaksiyondur. Reaksiyon, materyalin su ile temasıyla başlar. Theracal LC, materyal hidrasyonu için su içermez. Ortamdan alınan suya ve materyal içindeki difüzyonuna bağlıdır. Bu nedenle, üretici talimatları materyali nemli dentin üzerine yerleştirmeyi uygun bulur (Arandi & Rabi, 2018). Camilleri ve ark. yaptıkları çalışmada, hazırlanan simanın pulpa-dentin kompleksi üzerine yerleştirildiğinde nem difüzyonunun sınırlandırılması nedeniyle Theracal LC hidrasyonunun eksik olduğunu bildirmişlerdir (Josette Camilleri, Laurent, & About, 2014).

Theracal LC kalsiyum salınım özellikleri gösterir (Arandi & Rabi, 2018). Kalsiyum iyonlarının biyoyararlanımı, insan diş pulpa hücrelerinin materyale bağlı çoğalmasında ve farklılaşmasında ve yeni mineralize sert doku oluşumunda önemli bir rol oynar. TheraCal LC'den salınan kalsiyum iyonlarının miktarı uygun konsantrasyonlarda, pulpa ve odontoblastlar için potansiyel uyarıcı aktiviteye neden olmaktadır (Dawood et al., 2017; M. Gandolfi, Siboni, & Prati, 2012). Gandolfi ve ark., Theracal LC'nin üzerinde yaptıkları 28 günlük bir deneyde $CaOH_2$'ten önemli ölçüde daha fazla kalsiyum salgıladığı bulunmuştur (M. Gandolfi et al., 2012). Bununla birlikte salınan kalsiyum miktarı hangi materyal olursa olsun zamanla azalır. Gandolfi ve ark. ProRoot MTA ve TheraCal LC'nin kalsiyum salınımının belirgin olmadığını ancak sabit olduğunu (zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını) belirtmiştir (M. G. Gandolfi et al., 2015). Camilleri ve ark. TheraCal LC'nin hidrasyonunu araştırmış ve biodentin ile karşılaştırmış, her iki materyalin de çözeltide kalsiyum iyonlarına sızdığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, TheraCal LC, biodentinden daha düşük kalsiyum iyonu salınımı ve daha yavaş bir reaksiyon oranı göstermiştir (J. J. D. M. Camilleri, 2014).

Işıkla sertleşebilen ve farklı materyal katmanları arasında bir bağ elde etmeyi amaçlayan ve böylece mikro sızıntıyı azaltan, kompozit resto-

rasyonlar altında astar olarak kullanılması endike olan bir materyal olan Theracal LC'nin hidrasyonunun Biodentin ile karşılaştırılmasını değerlendiren yakın tarihli bir çalışmanın aksine burada Theracal LC düşük kalsiyum iyonu salınımı ve Biodentin'den daha yavaş bir reaksiyon oranı sergilemiştir. Ayrıca, hidrasyonun bir yan ürünü olarak kalsiyum hidroksit oluşmamıştır (J. J. D. M. Camilleri, 2014). Theracal LC'nin pulpa hücreleriyle teması, hücre metabolizmasında bir azalmaya, azalmış protein ekspresyonuna ve hücre toksisitesine neden olmaktadır (Hebling, Lessa, Nogueira, Carvalho, & Costa, 2009). Her ne kadar Theracal LC, pulpa kuafaj materyali olarak klinik kullanıma uygun olduğu onaylanmış olsa da, henüz materyalin pulpa ile etkileşimi çok iyi raporlanmamıştır (Josette Camilleri et al., 2014).

8.Grafen

İki veya daha fazla materyalin farklı bileşimler, morfolojiler ve özelliklere sahip kombinasyonu, özel fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip kompozitlerin oluşumuna, artan mekanik özelliklere ve biyoaktiviteye imkan vermektedir. Üstün özellikleri nedeniyle kompozitler, restorasyon materyalleri, ilaç taşıyıcıları, protez parçaları olarak diş hekimliğinde ve diğer biyomedikal alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Gunatillake & Adhikari, 2003; Rosa, Della Bona, Cavalcanti, & Nör, 2012). Mevcut gelişmelerle, yeni nesil biyokompozitlerin oluşturulması için yeni materyal ve yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu bağlamda yeni nesil bir biyomateryal olan grafen son derece yüksek mekanik dayanıklılık ve esneklik modülü ile bir petek deseninde düzenlenmiş konjuge sp^2 karbon atomlarının tek bir atomik tabakasıdır (Han Xie, Cao, Rodríguez-Lozano, Luong-Van, & Rosa, 2017). Ayrıca grafen, benzersiz elektronik özelliklere sahiptir ve kimyasal olarak işlevselleştirilebilen geniş bir yüzey alanı sunar (Neto, Guinea, Peres, Novoselov, & Geim, 2009; Han Xie et al., 2017). Grafen ailesi nanomateryalleri, birkaç katmanlı grafen (FLG), ultra ince grafit, grafen oksit (GO), azaltılmış Grafen Oksit (rGO) ve grafen nanosheets gibi çeşitli grafen türevlerini içerir(H. Zhao et al., 2017). Bunlar yüzey özellikleri, tabaka sayısı ve boyut bakımından birbirinden farklıdır. Ayrıca GO, biyomateryallerin mekanik özelliklerini ve biyoaktivitesini iyileştirmek için veya biyomoleküller ve ilaçlar için taşıyıcılar olarak ilginç bir alternatiftir. İkinci türev olan rGO, konjüge edilmiş bir yapının geri kazanımı ile oksijen içeren GO gruplarının uzaklaştırılmasıyla üretilebilir (Pei & Cheng, 2012).

İdeal iskelenin temel özelliklerinden biri, proliferasyonun etkili ve kontrollü bir rehberliğidir. Son birkaç yılda, grafen bazlı nanomateryaller kök hücre büyümesi ve farklılaşması için giderek daha fazla iskele materyali olarak kullanılmaktadır (Guazzo et al., 2018). Dental doku mühen-

disliğinin özel alanındaki çalışmaların çoğu, grafenlerin kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasını sağlamadaki rolünü değerlendirmeye odaklanmıştır. Kemik rejenerasyonu rejeneratif diş hekimliğinde temel bir rol oynamaktadır ve grafen bazlı nanomateryallerin dahil edilmesinin, hem hücresel osteojenik farklılaşmayı hem de biyomineralizasyonu uyararak osteokondüktiviteyi nasıl artırabildiğini araştırmaktadır (Shin et al., 2016).

Geniş yüzey alanına, yüksek elastisite modülüne ve eğilme direncine sahip bir nanomateryal olan grafen kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasını arttırabilirken, grafen oksidin (GO) son zamanlarda, diş pulpa kök hücrelerini (DPSC), bir substrat olarak kullanıldığında, osteojenik ve odontojenik ilişkili genlerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Dubey et al., 2015; Rosa et al., 2016). Ek olarak, bu materyalin siman ürünlerinin fiziksel ve mekanik özelliklerini geliştirdiği gösterilmiştir. Örneğin GO, sıradan Portland çimentosunun basınç dayanımını %33 ve eğilme dayanımını %59 artırabilir (Rosa et al., 2016). Bu bilgiye paralel bir çalışmada Gong ve ark. Portland çimentosunun basınç mukavemetini GO'nun %33 ve eğilme mukavemetini de %59 artırabilirdiğini söylemişlerdir (Gong et al., 2015). Aslında, Portland çimentolarının mekanik özelliklerindeki GO'nun iyileştirmeleri konsantrasyona bağlıdır. GO ilavesi, karıştırmadan yedi gün sonra hem basınç hem de eğilme mukavemetini %72 ve %63 oranında artırabilir (Lv, Ting, Liu, & Zhou, 2014). Biyoseramiklerde ağırlıkça %1 grafen nanosheets ilavesi, hücre canlılığını ve hücre proliferasyonunu teşvik etmiştir ve tek başına biyoseramikle karşılaştırıldığında apatit mineralizasyonunu geliştirmiştir (L. Zhang et al., 2013). Siman materyallerinde farklı grafen formlarının sağladığı gelişmelere rağmen, grafen bazlı biyoaktif simanların özelliklerini geliştirme potansiyeli büyük ölçüde bilinmemektedir.

9.Yüzey Ön-Reaksiyonlu Cam İyonomer (S-PRG)

Önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer teknolojisini içeren yeni bir adeziv tipi geliştirilmiştir. Bu teknoloji, florid içeren cam ile poliakrilik içeren suyun önceden reaksiyona sokulmasıyla dolgu maddelerinde stabil bir cam iyonomer fazı oluşturur ve bu bağlamda iki tip cam iyonomer dolgu tipi üretilmiştir: bunlardan biri tüm cam-iyonomer dolgu partikülleri reaksiyona sokulmasıyla elde edilen tam ön reaksiyonlu cam iyonomer (F-PRG) dolgu maddeleridir. İkincisi ise cam yüzeyinin poliakrilik asit ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilen yüzeysel olarak reaksiyona sokulmuş cam-iyonomer (S-PRG) dolgu maddeleridir (Ito et al., 2011). Son zamanlarda cam iyonomer doldurucu yüzeyleri poliakrilik asit ile önceden reaksiyona sokulmuş olan rezin esaslı S-PRG dolgulu bir materyal olan "Giomer" geliştirilmiştir (Ikemura, Tay, Endo, & Pashley, 2008).

S-PRG dolgu maddesinin mine ve dentinin demineralizasyonunu ön-

lediği, remineralizan etkisi olduğu ve plak oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Takahashi et al., 2019). Rezinlere, fissür dolduruculara ve kök kanal dolgularına da dahil olmak üzere çeşitli diş materyallerine dahil edilmiştir (Hosoya, Shiraishi, Odatsu, Miyazaki, & García-Godoy, 2011; Kaga et al., 2014; Saku et al., 2010). S-PRG dolgu maddesi, floroboro alüminosilikat camın, poliakrilik asit ile asit-baz reaksiyonu sonucu hazırlanır ve cam yüzeyinde stabil bir cam iyonomer fazı oluşturur (Ikemura et al., 2008). Bu dolgu maddesi F^{-}, Sr_2^{+}, Na^{+}, BO_3^{3-}, Al_3^{+} ve SiO_3^{2-} dahil olmak üzere çoklu iyonları serbest bırakır ve iyon salınımı çeşitli biyolojik olayları etkileyebilir. Örneğin, florür iyonlarının antimikrobiyal bir etkiye sahiptir ve minenin remineralizasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca stronsiyum iyonlarının kemik oluşumunu arttırdığı, silikat iyonlarının antioksidan etkileri olduğu ve bor iyonlarının osteojenik ve odontojenik farklılaşmayı desteklediği bildirilmektedir (Takahashi et al., 2019). Bu bulgular, S-PRG dolgu maddesinin dental pulpa yaralanmasından sonra tersiyer dentin oluşumu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir, ancak rezin materyal içeren bir pulpa kapatma materyali olarak kullanımı hakkında yapılan çalışmalar sınırlıdır. Kawashima ve ark., yaptıkları çalışma sıçan dişlerinde in vivo olarak pulpa kapaklama materyali olarak S-PRG filler içeren adezivi tersiyer dentin oluşumu açısından değerlendirmiş ve iyonların S-PRG doldurucusundan salınmasının kinetiklerini araştırmıştır. Test edilen sıfır hipotezi, S-PRG simanın çoklu iyon salınımlarının sıçandaki pulpa maruziyetinden sonra tersiyer dentin oluşumuna neden olmamasıydı. Sonuçta yapılan 14 günlük deneyde S-PRG içeren adezivlerle yapılan direkt kuafajda tersiyer dentin oluşumu gözlendiği şeklinde rapor etmişlerdir (Kawashima, Shinkai, & Suzuki, 2016).

9.Bioagregat

Bioagregat yakın zamanda bir biyoseramik materyal olarak geliştirilmiştir. İnsan mezenkimal hücreleri ve insan diş pulpa hücreleri (HDPC) ile MTA'ya benzer sitotoksisiteye sahiptir (Chung, Kim, & Shin, 2010; De-Deus et al., 2009). Bioagregat, fare osteoblast hücreleri üzerinde mineralleşmeyle ilişkili gen ekspresyonunu indükler ayrıca HDPC'lerin odontoblastik farklılaşmasını teşvik etmesi MTA'ya benzer (Chang, Lee, Kum, & Kim, 2014; Yuan, Peng, Jiang, Bian, & Yan, 2010). Mitojenle aktifleştirilen protein kinazlar (MAPK'lar) hücre büyümesi, proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu gibi birçok fizyolojik süreçte önemli bir bileşendir (Neary, 1997). MAPK'lar bir serin-treonin kinaz ailesidir ve üç familyayı, hücre dışı sinyal regülasyonlu kinaz (ERK), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 JNK'yı içerir (G. L. Johnson & Lapadat, 2002). P38 MAPK, tersiyer dentinogenezde odontoblast stimülasyonu sırasında aktive edilir (Simon, Smith, Berdal, Lumley, & Cooper, 2010). Önceki çalışmalar MTA'nın mineralizasyon ve odontoblastik farklılaşma etkilerinin MAPK yolakları ve

MTA'dan kalsiyum iyonu salımı ile açıklanabileceğini göstermiştir (Woo et al., 2013; X. Zhao et al., 2012). Bununla birlikte, biodentin ve bioagregatın mineralizasyon etkisi mekanizması net değildir.

Zhang ve ark., yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada bioagregatın odontoblastik farklılaşma ve mineralizasyonu indüklemek için MTA'dan daha büyük bir potansiyel sergilediği gösterilmiştir (S. Zhang, Yang, & Fan, 2013). Ek olarak, bioagregatın dental pulpa dokular üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Pulpa kuafaj materyalleri ve hasarlı pulpa dokuları arasındaki etkileşimler, esas olarak dental mezenkimal hücrelerin (değiştirilmiş adezyon ve migrasyon) toplanması, daha sonra biyomateryale bağlanması ve pulpal alanın üzerinde mineralizasyon dahil olmak üzere karmaşıktır (Lin & Rosenberg, 2011).

10.Kalsiyumla Zenginleştirilmiş Siman (CEM)

Kalsiyumla zenginleştirilmiş karışım (CEM) siman, su bazlı, diş renginde, kalsiyum oksit (CaO), fosfor oksit (P_2O_5), sülfür oksit (SO_3) ve silis (SiO_2) içeren simandır (Saeed Asgary, Shahabi, Jafarzadeh, Amini, & Kheirieh, 2008). Sertleşme sırasında ve sonrasında sürekli kalsiyum hidroksit ($CaOH_2$) salınımı nedeniyle, CEM simanı $CaOH_2$'ye benzer ve MTA'dan daha üstün antibakteriyel özelliklere sahiptir (Saeed Asgary & Kamrani, 2008). Birçok in vitro ve in vivo çalışma, CEM simanı ve MTA'nın benzer sızdırmazlık kabiliyetini, biyouyumluluk ve sert doku indüksiyon potansiyelini ortaya koymaktadır. Köpek dişlerinde gerçekleştirilen CEM simanı ve MTA ile direkt pulpa kuafajından sonraki biyolojik tepkiler (dentin köprülerinin kalitesi ve pulpa iltihabı miktarı), $CaOH_2$'ye benzer ya da daha iyiydi. CEM simanı inflame matür ve immatür insan dişlerinin pulpotomisinde başarıyla kullanılmıştır (S Asgary, Nosrat, & Homayounfar, 2012). Asgary ve ark yaptıkları sağlıklı insan dişlerinin DPC'si üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda, CEM simanı MTA'ya benzer biyolojik tepkiler gösterilmiştir (Saeed Asgary, Eghbal, et al., 2008). İyi biyouyumluluğa ve sert doku oluşumunu indükleme yeteneğine sahiptir ve antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu siman sızdırmazlık özelliğinin yanı sıra nemli ortamlarda, dikkat çekici antibakteriyel aktivite ve 1 saatten daha az olan hızlı donma süresine sahiptir (Zarrabi, Javidi, Jafarian, & Joushan, 2010, 2011).

11.Endosequence Kök Onarım Materyali (ERRM)

ERRM, kalsiyum silikat, zirkonyum oksit, tantal oksit, monobazik kalsiyum fosfat ve dolgu maddelerinden oluşan biyoseramik bir materyaldir (Shokouhinejad, Yazdi, Nekoofar, Matmir, & Khoshkhounejad, 2014). Esas olarak kök ucu doldurma ve kök penetrasyonu onarımında kullanılmaktadır ve son yıllarda, pulpa kuafajı uygulaması ile dikkat çekmiştir (Fan,

He, & Li, 2018). ERRM'nin kısa bir donma süresi, iyi sızdırmazlığı, iyi biyolojik aktivitesi ve biyouyumluluğu vardır. Dental pulpa hücrelerinin farklılaşmasını ve apatit kristallerinin birikmesini uyarmaktadır (Machado, Johnson, & Paranjpe, 2016; Shokouhinejad et al., 2012). ERRM, MTA'ya benzer düşük sitotoksisiteye sahiptir, daha alkalidir (pH> 12). Streptococcus mutans, Lactobacillus ve Enterococcus faecalis'e karşı MTA ile karşılaştırılabilir antibakteriyel özelliklere sahiptir (Elshamy, Singh, Elraih, Gupta, & Idris, 2016; Lovato & Sedgley, 2011). Shokouhinejad ve ark., insan dişleri üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada kullanılan ERRM'nin asit ataklarına karşı MTA'dan daha dirençli olduğu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada ERRM'nin dişlerde renk değişikliğine MTA'dan daha fazla sebep olduğu gösterilmiştir (Shokouhinejad et al., 2014).

Mevcut araştırmaların sonuçları ERRM'nin birçok mükemmel özelliğini gösterse de, çalışmaların çoğunun in vitro deneyler olduğu, sağlam dentin köprülerinin oluşumunu teşvik etme yeteneği gibi klinik uygulamalarla yakından ilişkili özellikler olduğu belirtilmelidir.

Sonuç

Travmalar ve ilerlemiş çürükler insan diş pulpal hücrelerinin ölümüne yol açabilir. Bu etkilere karşın odontoblastlar diş-pulpa arayüzünde reperatif dentin sentezlemektedir. Reperatif dentin pulpayı korumak için hasar alanının hemen altında ve pulpanın üzerinde mineralize doku köprüsünü oluşturur (Yadlapati et al., 2017). Dental rejenerasyon alanındaki in vitro ve in vivo yaklaşımlarla sağlanan hızlı bulgulara ve veri zenginliğine rağmen, pulpanın rejenerasyonu ve bu rejenerasyonun üzerine daha sağlıklı ve çabuk olabilen restorasyon uygulanabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte, tüm veriler yakın gelecekte dental doku onarımının gerçekçi fizibilitesini doğrulamaktadır. Diş doku mühendisliğindeki bilgimizin hızla genişlediği açıktır. Bu bağlamda, mevcut pulpal kök/progenitör hücrelerinin in vitro ve in vivo olarak odontoblast benzeri hücrelere farklılaşma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, biyolojik olarak bozunabilir bir polimer matriksine dahil edilen biyoaktif camların uygulanması, rejenere olan bir diş restorasyonu olarak uygun bir materyal gibi görünmektedir. Özellikle, materyal daha önce tarif edildiği gibi sert doku oluşumu üzerinde stabilite ve bir stimülasyon etkisi yaratmaktır. Bir sonraki adım, kavite hazırlandıktan sonra kalan dentin matriksinden difüzyon için özgün ve uygun büyüme faktörleri salım sisteminin tasarımı olmalıdır (C. Mauth, A. Huwig, U. Graf-Hausner, & J. J. T. i. t. e. Roulet, 2007b).

Önceki çalışmalardan destek alınarak, gelecekteki deneyler diş hekimliğinde diş canlılığını büyük ölçüde artıracak ve kanal tedavisi gereksinimini azaltacak olan bir biyolojik bazlı materyalin tasarımına odaklanılmalıdır.

KAYNAKLAR

Abdelaz, P., ElZoghbi, A., Shokry, M., Ahmed, A.-Z., & Rasha, H. J. B. D. J. (2019). Reparative Dentin Formation Using Stem Cell Therapy versus Calcium Hydroxide in Direct Pulp Capping: An Animal Study. *30*(6), 542-549.

About, I. J. G. I. d. E. (2016). Biodentine: from biochemical and bioactive properties to clinical applications. *30*(2), 81-88.

Adams, M. D., Celniker, S. E., Holt, R. A., Evans, C. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P. G., . . . Galle, R. F. (2000). The genome sequence of Drosophila melanogaster. *Science, 287*(5461), 2185-2195.

Aeinehchi, M., Eslami, B., Ghanbariha, M., & Saffar, A. J. I. e. j. (2003). Abstract. *36*(3), 225-235.

Akhavan, A., Arbabzadeh, F., Bouzari, M., Razavi, S. M., & Davoudi, A. J. I. e. j. (2017). Pulp response following direct pulp capping with dentin adhesives and mineral trioxide aggregate; an animal study. *12*(2), 226.

Andelin, W. E., Shabahang, S., Wright, K., & Torabinejad, M. J. J. o. e. (2003). Identification of hard tissue after experimental pulp capping using dentin sialoprotein (DSP) as a marker. *29*(10), 646-650.

Arandi, N. Z., & Rabi, T. J. I. j. o. d. (2018). TheraCal LC: from biochemical and bioactive properties to clinical applications. *2018*.

Asaoka, K. (1996). *Chitin-chitosan--the Choice Food Supplement for Over 10,000 Physicians in Japan: A Complete Analysis of Its Clinical Applications to Various Diseases*: Vantage Press.

Asgary, S., Eghbal, M. J., Parirokh, M., Ghanavati, F., Rahimi, H. J. O. S., Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, & Endodontology. (2008). A comparative study of histologic response to different pulp capping materials and a novel endodontic cement. *106*(4), 609-614.

Asgary, S., & Kamrani, F. A. J. J. o. o. s. (2008). Antibacterial effects of five different root canal sealing materials. *50*(4), 469-474.

Asgary, S., Nosrat, A., & Homayounfar, N. J. O. d. (2012). Periapical healing after direct pulp capping with calcium-enriched mixture cement: a case report. *37*(6), 571-575.

Asgary, S., Shahabi, S., Jafarzadeh, T., Amini, S., & Kheirieh, S. J. J. o. e. (2008). The properties of a new endodontic material. *34*(8), 990-993.

Atmeh, A., Chong, E., Richard, G., Festy, F., & Watson, T. J. J. o. d. r. (2012). Dentin-cement interfacial interaction: calcium silicates and polyalkenoates. *91*(5), 454-459.

Avery, J. K., & Chiego, D. J. (2006). *Essentials of oral histology and embryology: a clinical approach*: St. Louis, Mo.: Mosby Elsevier.

Babb, R., Chandrasekaran, D., Neves, V. C. M., & Sharpe, P. T. J. S. r. (2017). Axin2-expressing cells differentiate into reparative odontoblasts via autocrine Wnt/β-catenin signaling in response to tooth damage. *7*(1), 1-9.

Bagnasco, A., Watson, R., Zanini, M., Rosa, F., Rocco, G., & Sasso, L. J. A. N. R. (2015). Preliminary testing using Mokken scaling of an Italian translation of the Edinburgh Feeding Evaluation in Dementia (EdFED-I) scale. *28*(4), 391-396.

Barrieshi-Nusair, K. M., & Qudeimat, M. A. J. J. o. E. (2006). A prospective clinical study of mineral trioxide aggregate for partial pulpotomy in cariously exposed permanent teeth. *32*(8), 731-735.

BEGUE-KIRN, C., SMITH, A., RUCH, J., & LESOT, H. J. M. s. r. (1992). Dentine proteins, transforming growth factor β1 (TGFβ1) and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) promote odontoblast differentiation. *20*(17), 615-617.

Bergenholtz, G., Hörsted-Bindslev, P., & Reit, C. (2013). *Textbook of endodontology*: John Wiley & Sons.

Bergenholtz, G., Mjör, I., Cotton, W., Hanks, C., Kim, S., Torneck, C., & Trowbridge, H. (1985). Consensus Report. *Journal of dental research, 64*(4), 631-633.

Bessho, K., Tanaka, N., Matsumoto, J., Tagawa, T., & Murata, M. (1991). Human dentin-matrix-derived bone morphogenetic protein. *Journal of dental research, 70*(3), 171-175.

Bimstein, E., & Shoshan, S. (1981). Enhanced healing of tooth-pulp wounds in the dog by enriched collagen solution as a capping agent. *Archives of oral biology, 26*(2), 97-101.

Brizuela, C., Ormeño, A., Cabrera, C., Cabezas, R., Silva, C. I., Ramírez, V., & Mercade, M. J. J. o. e. (2017). Direct pulp capping with calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate, and biodentine in permanent young teeth with caries: a randomized clinical trial. *43*(11), 1776-1780.

Brookes, S., Robinson, C., Kirkham, J., & Bonass, W. J. A. o. o. b. (1995). Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *40*(1), 1-14.

Butler, W. T., Mikulski, A., Urist, M. R., Bridges, G., & Uyeno, S. (1977). Noncollagenous proteins of a rat dentin matrix possessing bone morphogenetic activity. *Journal of dental research, 56*(3), 228-232.

Camilleri, J. (2008). Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate. *International endodontic journal, 41*(5), 408-417.

Camilleri, J., Laurent, P., & About, I. J. J. o. E. (2014). Hydration of biodentine, theracal lc, and a prototype tricalcium silicate–based dentin replacement material after pulp capping in entire tooth cultures. *40*(11), 1846-1854.

Camilleri, J., & Pitt Ford, T. (2006). Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *International endo-*

dontic journal, 39(10), 747-754.

Camilleri, J., & Pitt Ford, T. J. I. e. j. (2006). Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *39*(10), 747-754.

Camilleri, J. J. D. M. (2014). Hydration characteristics of Biodentine and Theracal used as pulp capping materials. *30*(7), 709-715.

Chang, S.-W., Lee, S.-Y., Kum, K.-Y., & Kim, E.-C. J. J. o. e. (2014). Effects of ProRoot MTA, Bioaggregate, and Micromega MTA on odontoblastic differentiation in human dental pulp cells. *40*(1), 113-118.

Chen, K.-Y., Liao, W.-J., Kuo, S.-M., Tsai, F.-J., Chen, Y.-S., Huang, C.-Y., & Yao, C.-H. (2009). Asymmetric chitosan membrane containing collagen I nanospheres for skin tissue engineering. *Biomacromolecules, 10*(6), 1642-1649.

Cheung, G. (1996). Endodontic failures--changing the approach. *International Dental Journal, 46*(3), 131-138.

Chung, C.-R., Kim, E., & Shin, S.-J. J. J. o. K. a. o. c. d. (2010). Biocompatibility of bioaggregate cement on human pulp and periodontal ligament (PDL) derived cells. *35*(6), 473-478.

Clark, R. A. (2001). Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences, 936*(1), 355-367.

Clevers, H., & Nusse, R. J. C. (2012). Wnt/β-catenin signaling and disease. *149*(6), 1192-1205.

Couve, E. (1986). Ultrastructural changes during the life cycle of human odontoblasts. *Archives of oral biology, 31*(10), 643-651.

Cox, C. F., Tarim, B., Kopel, H., Gürel, G., & Hafez, A. (2001). Technique sensitivity: biological factors contributing to clinical success with various restorative materials. *Advances in dental research, 15*(1), 85-90.

Cvek, M. J. J. o. e. (1978). A clinical report on partial pulpotomy and capping with calcium hydroxide in permanent incisors with complicated crown fracture. *4*(8), 232-237.

Dawood, A. E., Parashos, P., Wong, R. H., Reynolds, E. C., Manton, D. J. J. J. o. i., & dentistry, c. (2017). Calcium silicate-based cements: composition, properties, and clinical applications. *8*(2), e12195.

De-Deus, G., Canabarro, A., Alves, G., Linhares, A., Senne, M. I., & Granjeiro, J. M. J. J. o. E. (2009). Optimal cytocompatibility of a bioceramic nanoparticulate cement in primary human mesenchymal cells. *35*(10), 1387-1390.

Dick, H., & Carmichael, D. (1980). Reconstituted antigen-poor collagen preparations as potential pulp-capping agents. *Journal of endodontics, 6*(7), 641-644.

Dowthwaite, G. P., Edwards, J. C., & Pitsillides, A. A. (1998). An essential role

for the interaction between hyaluronan and hyaluronan binding proteins during joint development. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 46*(5), 641-651.

Dubey, N., Bentini, R., Islam, I., Cao, T., Castro Neto, A. H., & Rosa, V. J. S. c. i. (2015). Graphene: a versatile carbon-based material for bone tissue engineering. *2015*.

Dutta, A., & Saunders, W. P. J. D. U. (2014). Calcium silicate materials in endodontics. *41*(8), 708-722.

Edwards, P. C., Mason, J. M. J. H., & medicine, f. (2006). Gene-enhanced tissue engineering for dental hard tissue regeneration:(2) dentin-pulp and periodontal regeneration. *2*(1), 16.

Elshamy, F., Singh, G., Elraih, H., Gupta, I., & Idris, F. J. T. j. o. c. d. p. (2016). Antibacterial Effect of New Bioceramic Pulp Capping Material on the Main Cariogenic Bacteria. *17*(5), 349-353.

Eskandarizadeh, A., Shahpasandzadeh, M. H., Shahpasandzadeh, M., Torabi, M., & Parirokh, M. (2011). A comparative study on dental pulp response to calcium hydroxide, white and grey mineral trioxide aggregate as pulp capping agents. *Journal of conservative dentistry: JCD, 14*(4), 351.

Fan, M. L., He, L. B., & Li, J. Y. (2018). [Recent advances in direct pulp capping materials]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 36*(6), 675-680. doi:10.7518/hxkq.2018.06.018

Figdor, D. (2002). Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 94*(6).

Ford, T. R. P., Torabinejad, M., Abedi, H. R., Bakland, L. K., & Kariyawasam, S. P. J. T. J. O. T. A. D. A. (1996). Using mineral trioxide aggregate as a pulp-capping material. *127*(10), 1491-1494.

Fraser, J. R. E., Laurent, T. C., & Laurent, U. (1997). Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of internal medicine, 242*(1), 27-33.

Fuerer, C., Nusse, R., & Ten Berge, D. J. E. r. (2008). Wnt signalling in development and disease. *9*(2), 134-138.

Fuks, A. B. J. J. o. e. (2008). Vital pulp therapy with new materials for primary teeth: new directions and treatment perspectives. *34*(7), S18-S24.

Galler, K. M., & D'Souza, R. N. J. R. m. (2011). Tissue engineering approaches for regenerative dentistry. *6*(1), 111-124.

Gandolfi, M., Siboni, F., & Prati, C. J. I. e. j. (2012). Chemical–physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *45*(6), 571-579.

Gandolfi, M. G., Siboni, F., Botero, T., Bossù, M., Riccitiello, F., Prati, C. J. J. o. a. b., & materials, f. (2015). Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity

of current formulations. *13*(1), 43-60.

Gao, H., Ji, B., Jäger, I. L., Arzt, E., & Fratzl, P. (2003). Materials become insensitive to flaws at nanoscale: lessons from nature. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 100*(10), 5597-5600.

George, A., Sabsay, B., Simonian, P., & Veis, A. (1993). Characterization of a novel dentin matrix acidic phosphoprotein. Implications for induction of biomineralization. *Journal of Biological Chemistry, 268*(17), 12624-12630.

Glass, R., & Zander, H. J. J. o. D. R. (1949). Pulp healing. *28*(2), 97-107.

Gong, K., Pan, Z., Korayem, A. H., Qiu, L., Li, D., Collins, F., . . . Duan, W. H. J. J. o. M. i. C. E. (2015). Reinforcing effects of graphene oxide on portland cement paste. *27*(2), A4014010.

Grayson, A. C., Voskerician, G., Lynn, A., Anderson, J. M., Cima, M. J., & Langer, R. (2004). Differential degradation rates in vivo and in vitro of biocompatible poly (lactic acid) and poly (glycolic acid) homo-and co-polymers for a polymeric drug-delivery microchip. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 15*(10), 1281-1304.

Grayson, R. E., Yamakoshi, Y., Wood, E. J., & Ågren, M. S. J. B. (2006). The effect of the amelogenin fraction of enamel matrix proteins on fibroblast-mediated collagen matrix reorganization. *27*(15), 2926-2933.

Gronthos, S., Brahim, J., Li, W., Fisher, L., Cherman, N., Boyde, A., . . . Shi, S. (2002). Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *Journal of dental research, 81*(8), 531-535.

Gronthos, S., Mankani, M., Brahim, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 97*(25), 13625-13630.

Guazzo, R., Gardin, C., Bellin, G., Sbricoli, L., Ferroni, L., Ludovichetti, F. S., . . . Zavan, B. J. N. (2018). Graphene-based nanomaterials for tissue engineering in the dental field. *8*(5), 349.

Gunatillake, P. A., & Adhikari, R. J. E. C. M. (2003). Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *5*(1), 1-16.

Hammarström, L. J. J. o. c. p. (1997). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *24*(9), 658-668.

Hargreaves, K. M., Goodis, H. E., & Tay, F. R. (2012). *Seltzer and Bender's dental pulp*: Quintessence Chicago.

Hartmann, G. C., Brancalhão, R. M. C., Ribeiro, L. d. F. C., Rangel, A. L. C. A., & Brandão, C. G. J. I. E. J. (2019). Histological Evaluation of Direct Pulp Capping with Silk Sericin: A Preliminary Animal Study. *14*(3), 190-196.

Hebling, J., Lessa, F., Nogueira, I., Carvalho, R., & Costa, C. J. A. j. o. d. (2009). Cytotoxicity of resin-based light-cured liners. *22*(3), 137-142.

Heijl, L., Heden, G., Svärdström, G., & Östgren, A. J. J. C. P. (1997). Enamel

matrix derivative. *24*, 705-714.

Hench, L. L., & Thompson, I. (2010). Twenty-first century challenges for biomaterials. *Journal of the Royal Society Interface, 7*(suppl_4), S379-S391.

Heyeraas, K., & Kvinnsland, I. (1992). Tissue pressure and blood flow in pulpal inflammation. *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia, 88*, 393-401.

Hidaka, Y., Ito, M., Mori, K., Yagasaki, H., & Kafrawy, A. (1999). Histopathological and immunohistochemical studies of membranes of deacetylated chitin derivatives implanted over rat calvaria. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 46*(3), 418-423.

Hilton, T. J. (2009). Keys to clinical success with pulp capping: a review of the literature. *Operative dentistry, 34*(5), 615-625.

Holy, C. E., Dang, S. M., Davies, J. E., & Shoichet, M. S. (1999). In vitro degradation of a novel poly (lactide-co-glycolide) 75/25 foam. *Biomaterials, 20*(13), 1177-1185.

Hosoya, Y., Shiraishi, T., Odatsu, T., Miyazaki, M., & García-Godoy, F. J. A. j. o. d. (2011). Effects of polishing on surface roughness, gloss and color of surface reaction type pre-reacted glass-ionomer filled resin composite. *24*(3), 138-142.

Hu, C.-C., Zhang, C., Qian, Q., & Tatum, N. B. J. J. o. E. (1998). Reparative dentin formation in rat molars after direct pulp capping with growth factors. *24*(11), 744-751.

Huang, G. T.-J., Yamaza, T., Shea, L. D., Djouad, F., Kuhn, N. Z., Tuan, R. S., & Shi, S. J. T. E. P. A. (2010). Stem/progenitor cell–mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. *16*(2), 605-615.

Ikemura, K., Tay, F. R., Endo, T., & Pashley, D. H. J. D. M. J. (2008). A review of chemical-approach and ultramorphological studies on the development of fluoride-releasing dental adhesives comprising new pre-reacted glass ionomer (PRG) fillers. *27*(3), 315-339.

Ito, S., Iijima, M., Hashimoto, M., Tsukamoto, N., Mizoguchi, I., & Saito, T. J. J. o. d. (2011). Effects of surface pre-reacted glass-ionomer fillers on mineral induction by phosphoprotein. *39*(1), 72-79.

Iwamoto, C. E., Adachi, E., Pameijer, C. H., Barnes, D., Romberg, E. E., & Jefferies, S. J. A. J. o. D. (2006). Clinical and histological evaluation of white ProRoot MTA in direct pulp capping. *19*(2), 85.

Jain, R. A. (2000). The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycolide)(PLGA) devices. *Biomaterials, 21*(23), 2475-2490.

Jayawardena, J. A., Kato, J., Moriya, K., Takagi, Y. J. O. S., Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, & Endodontology. (2001). Pulpal response to exposure with Er: YAG laser. *91*(2), 222-229.

Jearanaiphaisarn, T., Sanharati, T., Pavasant, P., & Limjeerajarus, C. N. J. O. (2018). The effect of iloprost on cell proliferation and angiogenesis-related gene expression in human periodontal ligament cells. *106*(1), 11-18.

Jefferies, S. R. (2014). Bioactive and biomimetic restorative materials: a comprehensive review. Part I. *Journal of esthetic and restorative dentistry, 26*(1), 14-26.

Jiang, T., Abdel-Fattah, W. I., & Laurencin, C. T. (2006). In vitro evaluation of chitosan/poly (lactic acid-glycolic acid) sintered microsphere scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials, 27*(28), 4894-4903.

Johnson, D. L., Carnes, D., Steffensen, B., & Cochran, D. L. J. J. o. p. (2009). Cellular effects of enamel matrix derivative are associated with different molecular weight fractions following separation by size-exclusion chromatography. *80*(4), 648-656.

Johnson, G. L., & Lapadat, R. J. S. (2002). Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *298*(5600), 1911-1912.

Kaga, M., Kakuda, S., Ida, Y., Toshima, H., Hashimoto, M., Endo, K., & Sano, H. J. E. j. o. o. s. (2014). Inhibition of enamel demineralization by buffering effect of S-PRG filler-containing dental sealant. *122*(1), 78-83.

Kato, N., Sato, S., Yamanaka, A., Yamada, H., Fuwa, N., Nomura, M. J. B., biotechnology,, & biochemistry. (1998). Silk protein, sericin, inhibits lipid peroxidation and tyrosinase activity. *62*(1), 145-147.

Kawashima, S., Shinkai, K., & Suzuki, M. J. D. m. j. (2016). Effect of an experimental adhesive resin containing multi-ion releasing fillers on direct pulp-capping. *35*(3), 479-489.

Kikuchi, N., Kitamura, C., Morotomi, T., Inuyama, Y., Ishimatsu, H., Tabata, Y., . . . Terashita, M. J. J. o. E. (2007). Formation of dentin-like particles in dentin defects above exposed pulp by controlled release of fibroblast growth factor 2 from gelatin hydrogels. *33*(10), 1198-1202.

Kitasako, Y., Shibata, S., Cox, C., & Tagami, J. (2002). Location, arrangement and possible function of interodontoblastic collagen fibres in association with calcium hydroxide-induced hard tissue bridges. *International endodontic journal, 35*(12), 996-1004.

Klöck, G., Pfeffermann, A., Ryser, C., Gröhn, P., Kuttler, B., Hahn, H.-J., & Zimmermann, U. (1997). Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates. *Biomaterials, 18*(10), 707-713.

Koide, S. (1998). Chitin-chitosan: properties, benefits and risks. *Nutrition research, 18*(6), 1091-1101.

Komabayashi, T., Zhu, Q., Eberhart, R., & Imai, Y. (2016). Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth. *Dental materials journal, 35*(1), 1-12.

Koubi, G., Colon, P., Franquin, J.-C., Hartmann, A., Richard, G., Faure, M.-O., & Lambert, G. J. C. o. i. (2013). Clinical evaluation of the performance and safety of a new dentine substitute, Biodentine, in the restoration of posterior teeth—a prospective study. *17*(1), 243-249.

Kunert, M., & Lukomska-Szymanska, M. (2020). Bio-Inductive Materials in Direct and Indirect Pulp Capping—A Review Article. *Materials, 13*(5), 1204.

Kuo, T. F., Huang, A. T., Chang, H. H., Lin, F. H., Chen, S. T., Chen, R. S., . . . Chen, M. H. (2008). Regeneration of dentin-pulp complex with cementum and periodontal ligament formation using dental bud cells in gelatin-chondroitin-hyaluronan tri-copolymer scaffold in swine. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 86*(4), 1062-1068.

Laino, G., Graziano, A., d'Aquino, R., Pirozzi, G., Lanza, V., Valiante, S., . . . Papaccio, G. (2006). An approachable human adult stem cell source for hard-tissue engineering. *Journal of cellular physiology, 206*(3), 693-701.

Lamboni, L., Gauthier, M., Yang, G., & Wang, Q. J. B. a. (2015). Silk sericin: a versatile material for tissue engineering and drug delivery. *33*(8), 1855-1867.

Laurent, P., Camps, J., & About, I. J. I. e. j. (2012). BiodentineTM induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *45*(5), 439-448.

Lehmann, C., König, J.-P., Dettmann, J., Birnbaum, J., & Kox, W. J. J. C. c. m. (2001). Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, on intestinal leukocyte adherence and microvascular blood flow in rat experimental endotoxemia. *29*(7), 1412-1416.

Limjeerajarus, C. N., Chanarattanubol, T., Trongkij, P., Rujiwanichkul, M., & Pavasant, P. J. J. o. e. (2014). Iloprost induces tertiary dentin formation. *40*(11), 1784-1790.

Limjeerajarus, C. N., Osathanon, T., Manokawinchoke, J., & Pavasant, P. J. J. o. e. (2014). Iloprost up-regulates vascular endothelial growth factor expression in human dental pulp cells in vitro and enhances pulpal blood flow in vivo. *40*(7), 925-930.

Lin, L., & Rosenberg, P. J. I. e. j. (2011). Repair and regeneration in endodontics. *44*(10), 889-906.

Linde, A. (1973). A study of the dental pulp glycosaminoglycans from permanent human teeth and rat and rabbit incisors. *Archives of oral biology, 18*(1), 49-59.

Linde, A. (1989). Dentin matrix proteins: composition and possible functions in calcification. *The Anatomical Record, 224*(2), 154-166.

Liu, C., Li, Y., Semenov, M., Han, C., Baeg, G.-H., Tan, Y., . . . He, X. J. C. (2002). Control of β-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *108*(6), 837-847.

Lok, C.-N., Ho, C.-M., Chen, R., He, Q.-Y., Yu, W.-Y., Sun, H., . . . Che, C.-M. (2006). Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *Journal of proteome research, 5*(4), 916-924.

Loureiro, M. J., Cotrim, C., Simões, O., Miranda, R., Cordeiro, P., & Carrageta, M. J. C. u. (2007). Acute hemodynamic effect of inhaled iloprost in pulmonary artery hypertension evaluated with echocardiography. *5*(1), 41.

Lovato, K. F., & Sedgley, C. M. J. J. o. e. (2011). Antibacterial activity of endosequence root repair material and proroot MTA against clinical isolates of Enterococcus faecalis. *37*(11), 1542-1546.

Lu, Y. J. P. (1996). HPLC and GC-MS identification of the major organic constituents in New Zeland propolis. *42*, 205-211.

Lv, S., Ting, S., Liu, J., & Zhou, Q. J. C. (2014). Use of graphene oxide nanosheets to regulate the microstructure of hardened cement paste to increase its strength and toughness. *16*(36), 8508-8516.

Machado, J., Johnson, J. D., & Paranjpe, A. J. J. o. e. (2016). The effects of endosequence root repair material on differentiation of dental pulp cells. *42*(1), 101-105.

Magloire, H., Romeas, A., Melin, M., Couble, M.-L., Bleicher, F., & Farges, J.-C. J. A. i. d. r. (2001). Molecular regulation of odontoblast activity under dentin injury. *15*(1), 46-50.

Mauth, C., Huwig, A., Graf-Hausner, U., & Roulet, J. (2007a). Restorative applications for dental pulp therapy. *Topics in tissue engineering, 3*(3), 1-32.

Mauth, C., Huwig, A., Graf-Hausner, U., & Roulet, J. J. T. i. t. e. (2007b). Restorative applications for dental pulp therapy. *3*(3), 1-32.

McHugh, N., Csuka, M., Watson, H., Belcher, G., Amadi, A., Ring, E., . . . Maddison, P. J. A. o. t. r. d. (1988). Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *47*(1), 43-47.

Meadow, D., Lindner, G., & Needleman, H. (1984). Oral trauma in children. *Pediatr dent*, *6*(4), 248-51.

Meijer, L., Flajolet, M., & Greengard, P. J. T. i. p. s. (2004). Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *25*(9), 471-480.

Melcer, J., Chaumette, M., Melcer, F., & Zeboulon, S. J. C. r. d. s. d. l. S. d. b. e. d. s. f. (1985). Experimental research on the preparation of dentin-pulp tissue of teeth exposed to CO2 laser beams in dogs and macaques (Macaca

mulatta and Macaca fascicularis. *179*(5), 577-585.

Moghaddame-Jafari, S., Mantellini, M. G., Botero, T. M., McDonald, N. J., & Nör, J. E. J. J. o. E. (2005). Effect of ProRoot MTA on pulp cell apoptosis and proliferation in vitro. *31*(5), 387-391.

Molan, P. J. B. w. (2001). Why honey is effective as a medicine: 2. The scientific explanation of its effects. *82*(1), 22-40.

Moreno, M. N., Isla, M., Cudmani, N., Vattuone, M., & Sampietro, A. J. J. o. E. (1999). Screening of antibacterial activity of Amaicha del Valle (Tucumán, Argentina) propolis. *68*(1-3), 97-102.

Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. J. J. o. e. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *33*(4), 377-390.

Nakamura, S., Yamada, Y., Katagiri, W., Sugito, T., Ito, K., & Ueda, M. J. J. o. e. (2009). Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. *35*(11), 1536-1542.

Nakamura, Y., Hammarström, L., Lundberg, E., Ekdahl, H., Matsumoto, K., Gestrelius, S., & Lyngstadaas, S. J. A. i. d. r. (2001). Enamel matrix derivative promotes reparative processes in the dental pulp. *15*(1), 105-107.

Nakashima, M. (1990). An ultrastructural study of the differentiation of mesenchymal cells in implants of allogeneic dentine matrix on the amputated dental pulp of the dog. *Archives of oral biology, 35*(4), 277-281.

Nakashima, M. (2005). Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine & growth factor reviews, 16*(3), 369-376.

Nakashima, M., & Huang, G. T.-J. (2013). Pulp and dentin regeneration. *Stem cells in craniofacial development and regeneration*.

Nakashima, M., Tachibana, K., Iohara, K., Ito, M., Ishikawa, M., & Akamine, A. (2003). Induction of reparative dentin formation by ultrasound-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11. *Human gene therapy, 14*(6), 591-597.

Nakashima, M. J. C., & reviews, g. f. (2005). Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *16*(3), 369-376.

Narayanan, K., Srinivas, R., Ramachandran, A., Hao, J., Quinn, B., & George, A. (2001). Differentiation of embryonic mesenchymal cells to odontoblast-like cells by overexpression of dentin matrix protein 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 98*(8), 4516-4521.

Neary, J. T. J. P. (1997). MAPK cascades in cell growth and death. *12*(6), 286-293.

Neto, A. C., Guinea, F., Peres, N. M., Novoselov, K. S., & Geim, A. K. J. R. o. m. p. (2009). The electronic properties of graphene. *81*(1), 109.

Neves, V. C., Babb, R., Chandrasekaran, D., & Sharpe, P. T. J. S. r. (2017). Promotion of natural tooth repair by small molecule GSK3 antagonists. *7*, 39654.

Nowicka, A., Wilk, G., Lipski, M., Kołecki, J., & Buczkowska-Radlińska, J. J. J. o. e. (2015). Tomographic evaluation of reparative dentin formation after direct pulp capping with Ca (OH) 2, MTA, Biodentine, and dentin bonding system in human teeth. *41*(8), 1234-1240.

Oida, S., Nagano, T., Yamakoshi, Y., Ando, H., Yamada, M., & Fukae, M. J. J. o. d. r. (2002). Amelogenin gene expression in porcine odontoblasts. *81*(2), 103-108.

Olivi, G., Genovese, M., Maturo, P., & Docimo, R. J. E. J. P. D. (2007). Pulp capping: advantages of using laser technology. *8*(2), 89-95.

Olivi, G., & Genovese, M. D. J. J. o. O. L. A. (2006). Erbium chromium laser in pulp capping treatment. *6*(4).

Olsen, H., Peterson, K., & Rohlin, M. J. I. E. J. (2006). Formation of a hard tissue barrier after pulp capping in humans: A systemic review. *39*, 429-442.

Olsson, H., Davies, J., Holst, K., Schröder, U., & Petersson, K. J. I. E. J. (2005). Dental pulp capping: effect of Emdogain Gel on experimentally exposed human pulps. *38*(3), 186-194.

Ozlek, E., Rath, P. P., Kishen, A., & Neelakantan, P. J. C. O. I. (2020). A chitosan-based irrigant improves the dislocation resistance of a mineral trioxide aggregate-resin hybrid root canal sealer. *24*(1), 151-156.

Parolia, A., Kundabala, M., Rao, N., Acharya, S., Agrawal, P., Mohan, M., & Thomas, M. J. A. d. j. (2010). A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. *55*(1), 59-64.

Pei, S., & Cheng, H.-M. J. C. (2012). The reduction of graphene oxide. *50*(9), 3210-3228.

Rahimi, S., Mokhtari, H., Shahi, S., Kazemi, A., Asgary, S., Eghbal, M. J., . . . Mohajeri, D. (2012). Osseous reaction to implantation of two endodontic cements: Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium enriched mixture (CEM). *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 17*(5), e907.

Ramesan, M., Athira, V., Jayakrishnan, P., & Gopinathan, C. J. J. o. A. P. S. (2016). Preparation, characterization, electrical and antibacterial properties of sericin/poly (vinyl alcohol)/poly (vinyl pyrrolidone) composites. *133*(24).

Raskin, A., Eschrich, G., Dejou, J., & About, I. J. J. o. A. D. (2012). In vitro microleakage of Biodentine as a dentin substitute compared to Fuji II LC in cervical lining restorations. *14*(6), 535.

Rosa, V., Della Bona, A., Cavalcanti, B. N., & Nör, J. E. J. D. M. (2012). Tissue engineering: from research to dental clinics. *28*(4), 341-348.

Rosa, V., Xie, H., Dubey, N., Madanagopal, T. T., Rajan, S. S., Morin, J. L. P., . .

. Neto, A. H. C. J. D. M. (2016). Graphene oxide-based substrate: physical and surface characterization, cytocompatibility and differentiation potential of dental pulp stem cells. *32*(8), 1019-1025.

Sabbarini, J., Mounir, M., & Dean, J. J. P. d. (2007). Histological evaluation of enamel matrix derivative as a pulpotomy agent in primary teeth. *29*(6), 475-479.

Sabsay, B., Stetler-Stevenson, W. G., Lechner, J. H., & Veis, A. (1991). Domain structure and sequence distribution in dentin phosphophoryn. *Biochemical journal, 276*(3), 699-707.

Sakamoto, N., Okamoto, H., & Okuda, K. (1979). Qualitative and quantitative analyses of bovine, rabbit and human dental pulp glycosaminoglycans. *Journal of dental research, 58*(2), 646-655.

Saku, S., Kotake, H., Scougall-Vilchis, R. J., Ohashi, S., Hotta, M., Horiuchi, S., . . . Yamamoto, K. J. D. m. j. (2010). Antibacterial activity of composite resin with glass-ionomer filler particles. *29*(2), 193-198.

Sarkar, N., Caicedo, R., Ritwik, P., Moiseyeva, R., & Kawashima, I. J. J. o. e. (2005). Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *31*(2), 97-100.

Sasaki, T., & Kawamata-Kido, H. (1995). Providing an environment for reparative dentine induction in amputated rat molar pulp by high molecular-weight hyaluronic acid. *Archives of oral biology, 40*(3), 209-219.

Sato, N., Meijer, L., Skaltsounis, L., Greengard, P., & Brivanlou, A. H. J. N. m. (2004). Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *10*(1), 55-63.

Schröder, U. (1973). *Reaction of human dental pulp to experimental pulpotomy and capping with calcium hydroxide*: Gleerup.

Sforcin, J., Fernandes Jr, A., Lopes, C., Bankova, V., & Funari, S. J. J. o. E. (2000). Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *73*(1-2), 243-249.

Shiba, H., Fujita, T., Doi, N., Nakamura, S., Nakanishi, K., Takemoto, T., . . . Kurihara, H. (1998). Differential effects of various growth factors and cytokines on the syntheses of DNA, type I collagen, laminin, fibronectin, osteonectin/secreted protein, acidic and rich in cysteine (SPARC), and alkaline phosphatase by human pulp cells in culture. *Journal of cellular physiology, 174*(2), 194-205.

Shin, S. R., Li, Y.-C., Jang, H. L., Khoshakhlagh, P., Akbari, M., Nasajpour, A., . . . Khademhosseini, A. J. A. d. d. r. (2016). Graphene-based materials for tissue engineering. *105*, 255-274.

Shokouhinejad, N., Nekoofar, M. H., Razmi, H., Sajadi, S., Davies, T. E., Saghiri, M., . . . Dummer, P. M. H. J. I. e. j. (2012). Bioactivity of EndoSequence root repair material and bioaggregate. *45*(12), 1127-1134.

Shokouhinejad, N., Yazdi, K. A., Nekoofar, M. H., Matmir, S., & Khoshkhounejad, M. J. J. o. d. (2014). Effect of acidic environment on dislocation resistance of endosequence root repair material and mineral trioxide aggregate. *11*(2), 161.

Simon, S., Smith, A. J., Berdal, A., Lumley, P. J., & Cooper, P. R. J. J. o. e. (2010). The MAP kinase pathway is involved in odontoblast stimulation via p38 phosphorylation. *36*(2), 256-259.

Siritientong, T., & Aramwit, P. J. M. R. (2015). Characteristics of carboxymethyl cellulose/sericin hydrogels and the influence of molecular weight of carboxymethyl cellulose. *23*(9), 861-866.

Skuballa, W., Schillinger, E., Stürzebecher, C.-S., & Vorbrueggen, H. J. J. o. m. c. (1986). Prostaglandin analogs. Part 9. Synthesis of a new chemically and metabolically stable prostacyclin analog with high and long-lasting oral activity. *29*(3), 313-315.

Sloan, A., Matthews, J., & Smith, A. J. T. H. J. (1999). TGF-β receptor expression in human odontoblasts and pulpal cells. *31*(8), 565-569.

Smith, A., Tobias, R., & Murray, P. (2001). Transdentinal stimulation of reactionary dentinogenesis in ferrets by dentine matrix components. *Journal of Dentistry, 29*(5), 341-346.

Smith, A. J. (2003). Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease: growth factors as key mediators. *Journal of dental education, 67*(6), 678-689.

Sonoyama, W., Liu, Y., Fang, D., Yamaza, T., Seo, B.-M., Zhang, C., . . . Shi, S. J. P. o. (2006a). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *1*(1).

Sonoyama, W., Liu, Y., Fang, D., Yamaza, T., Seo, B.-M., Zhang, C., . . . Shi, S. J. P. o. (2006b). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *1*(1), e79.

Stanley, H., & Lundy, T. J. O. S., Oral Medicine, Oral Pathology. (1972). Dycal therapy for pulp exposures. *34*(5), 818-827.

Stitham, J., Midgett, C., Martin, K., & Hwa, J. J. F. i. p. (2011). Prostacyclin: an inflammatory paradox. *2*, 24.

Suchanek, W., & Yoshimura, M. (1998). Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *Journal of Materials Research, 13*(1), 94-117.

Suh, B., Yin, R., Cannon, M., & Martin, D. E. (2008). Polymerizable dental pulp healing, capping, and lining material and method for use. In: Google Patents.

Suzuki, S., Nagano, T., Yamakoshi, Y., Gomi, K., Arai, T., Fukae, M., . . . Oida, S. J. J. o. D. R. (2005). Enamel matrix derivative gel stimulates signal transduction of BMP and TGF-β. *84*(6), 510-514.

Sveen, O., & Hawes, R. (1968). Differentiation of new odontoblasts and dentine bridge formation in rat molar teeth after tooth grinding. *Archives of oral biology, 13*(12), 1399-IN1393.

Takahashi, Y., Okamoto, M., Komichi, S., Imazato, S., Nakatsuka, T., Sakamoto, S., . . . Hayashi, M. J. C. o. i. (2019). Application of a direct pulp capping cement containing S-PRG filler. *23*(4), 1723-1731.

Takita, T., Hayashi, M., Takeichi, O., Ogiso, B., Suzuki, N., Otsuka, K., & Ito, K. J. I. E. J. (2006). Effect of mineral trioxide aggregate on proliferation of cultured human dental pulp cells. *39*(5), 415-422.

Thesleff, I., & Aberg, T. (1999). Molecular regulation of tooth development. *Bone (New York, NY), 25*(1), 123-125.

Thesleff, I., & Sharpe, P. (1997). Signalling networks regulating dental development. *Mechanisms of development, 67*(2), 111-123.

Thomson, R. C., Mikos, A. G., Beahm, E., Lemon, J. C., Satterfield, W. C., Aufdemorte, T. B., & Miller, M. J. (1999). Guided tissue fabrication from periosteum using preformed biodegradable polymer scaffolds. *Biomaterials, 20*(21), 2007-2018.

Torabinejad, M., Hong, C., McDonald, F., & Ford, T. P. J. J. o. e. (1995). Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *21*(7), 349-353.

Torabinejad, M., Parirokh, M., & Dummer, P. J. I. e. j. (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview–part II: other clinical applications and complications. *51*(3), 284-317.

Tran, X., Gorin, C., Willig, C., Baroukh, B., Pellat, B., Decup, F., . . . Boukpessi, T. J. J. o. d. r. (2012). Effect of a calcium-silicate-based restorative cement on pulp repair. *91*(12), 1166-1171.

Tziafas, D., Lambrianidis, T., & Beltes, P. (1993). Inductive effect of native dentin on the dentinogenic potential of adult dog teeth. *Journal of endodontics, 19*(3), 116-122.

Tziafas, D., & Papadimitriou, S. J. E. j. o. o. s. (1998). Role of exogenous TGF-β in induction of reparative dentinogenesis in vivo. *106*(S1), 192-196.

Ueno, H., Nakamura, F., Murakami, M., Okumura, M., Kadosawa, T., & Fujinaga, T. (2001). Evaluation effects of chitosan for the extracellular matrix production by fibroblasts and the growth factors production by macrophages. *Biomaterials, 22*(15), 2125-2130.

Veis, A. (1993). Mineral-matrix interactions in bone and dentin. *Journal of Bone and Mineral Research, 8*(S2), S493-S497.

Wall, T. (2012). Recent trends in dental emergency department visits in the United States–1997/1998 to 2007/2008. *Journal of public health dentistry, 72*(3), 216-220.

Whyte, J. L., Smith, A. A., & Helms, J. A. J. C. S. H. p. i. b. (2012). Wnt signaling and injury repair. *4*(8), a008078.

Wigley, F. M., Wise, R. A., Seibold, J. R., McCloskey, D. A., Kujala, G., Medsger, T. A., . . . Mayes, M. J. A. o. i. m. (1994). Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *120*(3), 199-206.

Wintermantel, E., & Ha, S.-W. (2002). *Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren*: Springer.

Witherspoon, D. E. (2008). Vital pulp therapy with new materials: new directions and treatment perspectives—permanent teeth. *Pediatric dentistry, 30*(3), 220-224.

Witherspoon, D. E., Small, J. C., & Harris, G. Z. J. T. J. o. t. A. D. A. (2006). Mineral trioxide aggregate pulpotomies: a case series outcomes assessment. *137*(5), 610-618.

Woo, S.-M., Hwang, Y.-C., Lim, H.-S., Choi, N.-K., Kim, S.-H., Kim, W.-J., . . . Jung, J.-Y. J. J. o. e. (2013). Effect of nifedipine on the differentiation of human dental pulp cells cultured with mineral trioxide aggregate. *39*(6), 801-805.

Wozney, J. M., & Rosen, V. (1998). Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clinical orthopaedics and related research*(346), 26-37.

Wu, J.-H., Wang, Z., & Xu, S.-Y. J. F. c. (2007). Preparation and characterization of sericin powder extracted from silk industry wastewater. *103*(4), 1255-1262.

Xie, H., Cao, T., Rodríguez-Lozano, F. J., Luong-Van, E. K., & Rosa, V. J. D. M. (2017). Graphene for the development of the next-generation of biocomposites for dental and medical applications. *33*(7), 765-774.

Xie, H., Yang, W., Chen, J., Zhang, J., Lu, X., Zhao, X., . . . Wang, Z. J. A. h. m. (2015). A silk sericin/silicone nerve guidance conduit promotes regeneration of a transected sciatic nerve. *4*(15), 2195-2205.

Xu, H. H., & Simon Jr, C. G. (2005). Fast setting calcium phosphate–chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials, 26*(12), 1337-1348.

Yadlapati, M., Biguetti, C., Cavalla, F., Nieves, F., Bessey, C., Bohluli, P., . . . Silva, R. M. J. J. o. e. (2017). Characterization of a vascular endothelial growth factor–loaded bioresorbable delivery system for pulp regeneration. *43*(1), 77-83.

Yokoyama, A., Yamaji, K., Ohara, N., Matsuzaki, K., Shimada, Y., & Yoshiyama, M. (2019). Effects of Direct Pulp Capping on Hard Tissue Formation by Using Alginate Gel Containing. *Journal of Oral Tissue Engineering, 17*(2), 53-58.

Young, C., Terada, S., Vacanti, J., Honda, M., Bartlett, J., & Yelick, P. (2002). Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer

scaffolds. *Journal of dental research, 81*(10), 695-700.

Yuan, Z., Peng, B., Jiang, H., Bian, Z., & Yan, P. J. J. o. e. (2010). Effect of bioaggregate on mineral-associated gene expression in osteoblast cells. *36*(7), 1145-1148.

Zakerzadeh, A., Esnaashari, E., & Dadfar, S. J. I. e. j. (2017). In vitro comparison of cytotoxicity and genotoxicity of three vital pulp capping materials. *12*(4), 419.

Zanini, M., Sautier, J. M., Berdal, A., & Simon, S. J. J. o. e. (2012). Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *38*(9), 1220-1226.

Zarrabi, M. H., Javidi, M., Jafarian, A. H., & Joushan, B. J. J. o. e. (2010). Histologic assessment of human pulp response to capping with mineral trioxide aggregate and a novel endodontic cement. *36*(11), 1778-1781.

Zarrabi, M. H., Javidi, M., Jafarian, A. H., & Joushan, B. J. J. o. e. (2011). Immunohistochemical expression of fibronectin and tenascin in human tooth pulp capped with mineral trioxide aggregate and a novel endodontic cement. *37*(12), 1613-1618.

Zaugg, L., Banu, A., Walther, A., Chandrasekaran, D., Babb, R., Salzlechner, C., . . . Sharpe, P. J. J. o. D. R. (2020). Translation Approach for Dentine Regeneration Using GSK-3 Antagonists. 0022034520908593.

Zein, N., Harmouch, E., Lutz, J.-C., Fernandez De Grado, G., Kuchler-Bopp, S., Clauss, F., . . . Fioretti, F. (2019). Polymer-based instructive scaffolds for endodontic regeneration. *Materials, 12*(15), 2347.

Zeng, X., Tamai, K., Doble, B., Li, S., Huang, H., Habas, R., . . . He, X. J. N. (2005). A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. *438*(7069), 873-877.

Zhang, L., Liu, W., Yue, C., Zhang, T., Li, P., Xing, Z., & Chen, Y. J. C. (2013). A tough graphene nanosheet/hydroxyapatite composite with improved in vitro biocompatibility. *61*, 105-115.

Zhang, S., Yang, X., & Fan, M. J. I. e. j. (2013). BioAggregate and iR oot BP Plus optimize the proliferation and mineralization ability of human dental pulp cells. *46*(10), 923-929.

Zhang, W., Walboomers, X., Wolke, J., Bian, Z., Fan, M., & Jansen, J. A. (2005). Differentiation ability of rat postnatal dental pulp cells in vitro. *Tissue engineering, 11*(3-4), 357-368.

Zhang, W., Walboomers, X. F., van Kuppevelt, T. H., Daamen, W. F., Bian, Z., & Jansen, J. A. (2006). The performance of human dental pulp stem cells on different three-dimensional scaffold materials. *Biomaterials, 27*(33), 5658-5668.

Zhang, Y., Wang, Y., Shi, B., & Cheng, X. (2007). A platelet-derived growth factor releasing chitosan/coral composite scaffold for periodontal tissue

engineering. *Biomaterials, 28*(8), 1515-1522.

Zhao, H., Ding, R., Zhao, X., Li, Y., Qu, L., Pei, H., . . . Zhang, W. J. D. D. T. (2017). Graphene-based nanomaterials for drug and/or gene delivery, bioimaging, and tissue engineering. *22*(9), 1302-1317.

Zhao, L., Weir, M. D., & Xu, H. H. (2010). An injectable calcium phosphate-alginate hydrogel-umbilical cord mesenchymal stem cell paste for bone tissue engineering. *Biomaterials, 31*(25), 6502-6510.

Zhao, X., He, W., Song, Z., Tong, Z., Li, S., & Ni, L. J. M. B. R. (2012). Mineral trioxide aggregate promotes odontoblastic differentiation via mitogen-activated protein kinase pathway in human dental pulp stem cells. *39*(1), 215-220.

Zhu, Y., & Xia, L. (2003). Using mineral Trioxide Aggregate as a direct pulp-capping material in dogs. *Shanghai kou qiang yi xue= Shanghai journal of stomatology, 12*(1), 44-46.

Liu Qingqing. (2019). Development of biphasic hyaluronic acid colloids with Tideglusib in dentin and pulp tissue regeneration.