

## مروری بر داربست های مورد استفاده در درمان های رژنراسیون پالپ دندان

محدثه قربانی<sup>۱</sup>، چشمه حبیبی<sup>۱</sup>، الناز نجفی<sup>۱</sup>، دکتر فرزانه جباری<sup>#۲</sup>، دکتر رضا سالاریان<sup>۳</sup>، دکتر مریم پیرمردیان<sup>۴</sup>

۱- کارشناس ارشد مهندسی پزشکی، گروه مهندسی پزشکی (بیومتریال)، موسسه آموزش عالی مازیار، رویان، ایران

۲- دکترای تخصصی مهندسی پزشکی (بیومواد)، پژوهشکده فناوری نانو و مواد پیشرفته، پژوهشگاه مواد و انرژی، البرز، ایران

۳- دکترای تخصصی مهندسی مواد (بیومتریال)، گروه مهندسی پزشکی (بیومتریال)، موسسه آموزش عالی مازیار، رویان، ایران

۴- دندانپزشک، دستیار تخصصی گروه زیست مواد دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه تهران، عضو مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی های دندانپزشکی دانشگاه تهران

وصول مقاله: ۹۸/۱۱/۲۵ اصلاح نهایی: ۹۹/۲/۱۷ پذیرش مقاله: ۹۹/۴/۲۸

### A review of scaffolds used in dental pulp regeneration treatments: a review

Mohadeseh Ghorbani<sup>1</sup>, Cheshmeh Habibi<sup>1</sup>, Elnaz Najafi<sup>1</sup>, Farzaneh Jabbari<sup>#2</sup>, Reza Salarian<sup>3</sup>  
Maryam Pirmoradian<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Master of biomedical engineering (biomaterial), department, Maziar Higher Education Institute, Royan, Iran

<sup>2</sup> Ph.D of biomedical engineering (biomaterial), Nanotechnology and Advanced Materials Department, Materials and Energy Research center (MERC), Alborz, Iran

<sup>3</sup> Ph.D, Biomedical engineering (biomaterial) Dept, Maziar Higher Education Institute, Royan, Iran

<sup>4</sup> Ph.D candidates, Dental Biomaterials Dept, School of Dentistry, Research Center for Science and Technology in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IRAN

Received: Feb 2020

; Accepted: July 2020

#### Abstract

**Background and Aim:** Today, tissue engineering is considered a significant approach in modern medicine, which is why research in biomaterials has focused on the development of advanced scaffolding for regenerative medicine. Many natural and synthetic polymers with a variety of origins have been used to make these scaffolds or are recommended by researches. These compositions usually have the properties such as biocompatibility, biodegradability, and some special advantages such as antibacterial properties and wound healing. Other advantages of these polymers and their derivatives are porous structure, sol-to-gel changing ability, ease of chemical modification, high resemblance to biological or intracellular macromolecules, making them valuable candidates for making supporting compositions or scaffolding used in tissue engineering

**Methods and Materials:** To conduct this review, the Science Direct, Google Scholar, PubMed, and Silivica databases were searched by using the following keywords: " pulp", " regeneration", " scaffolding", and "tissue

**Results:** According to the evaluated researches, a wide range of natural and synthetic compositions can be used as the scaffold for dental pulp regeneration. These materials, that play the role of scaffolding in the three-part tissue engineering, get the best results when create the good conditions for the proliferation of pulp-tissue progenitor cells and good signaling for the invocation and differentiation of these cells into more specific cells. However, in more studies, these scaffolds were used as carriers of precursor cells and growth factors.

**Conclusion:** Tissue engineering is one of the emerging and successful methods for pulp tissue regeneration. Among the principles of tissue engineering, scaffolds can encourage the regeneration process due to the possibility of independent activity without the presence of precursor cells and independent growth factors. Among the types of scaffolds that were studied, natural based materials have shown the highest level of success.

**Keywords:** Pulp regeneration, Scaffolds, Tissue engineering

\*Corresponding Author: jabarifarzane@yahoo.com

J Res Dent Sci. 2020; 17 (3):263-278

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** امروزه مهندسی بافت به عنوان یک رویکر قابل توجه در پزشکی مدرن مورد توجه قرار گرفته است و به همین دلیل تحقیقات در زمینه مواد زیستی به توسعه داربست‌های پیشرفته برای پزشکی رژنراتیو معطوف شده است. پلیمرهای طبیعی و سنتتیک گوناگونی با خاستگاه‌های متنوع برای ساخت این داربست‌ها مورد استفاده قرار گرفته اند یا توسط مطالعات پیشنهاد می شوند. این ترکیبات غالباً دارای خصوصیات همچون زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری هستند و برخی مزایای ویژه‌ای همچون خواص آنتی‌باکتریایی و التیام زخم نیز دارند. از دیگر مزایای این پلیمرها و مشتقات آنها می‌توان به ساختار متخلخل، قابلیت تبدیل به سل به ژل، سهولت اصلاح شیمیایی، تشابه بالا با ماکرومولکول‌های زیستی یا درون تنی را نام برد که آنها را به گزینه‌های ارزشمندی برای ساخت ترکیبات پشتیبان یا داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت تبدیل کرده‌است.

**مواد و روش ها:** برای انجام این مطالعه مروری، پایگاه‌های PubMed، Google Scholar، Science Direct و سیلیویکا با کلید واژه های پالپ، رژنریشن، داربست و مهندسی بافت بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ جستجو شدند و با توجه به شرایط مطالعه ۵۶ مقاله برای استفاده انتخاب شدند.

**یافته ها:** بر اساس مطالعات مورد ارزیابی طیف وسیعی از ترکیبات با منشا طبیعی و سنتتیک می‌توانند به عنوان داربست برای رژنراسیون پالپ دندان مورد استفاده قرار گیرند. این ترکیبات که نقش داربست را در سه‌گانه مهندسی بافت ایفا می‌کنند، زمانی بهترین نتایج را به دست می‌دهند که شرایط مناسبی برای نشست سلول‌های پیش‌ساز بافت‌های پالپی فراهم نمایند و signaling مناسبی برای فراخوانی و تمایز این سلول‌ها به سلول‌های اختصاصی تر داشته باشند. هر چند در بسیاری از مطالعات از این داربست‌ها به عنوان حامل سلول‌های پیش ساز و فاکتورهای رشدی نیز استفاده شده است.

**نتیجه گیری:** مهندسی بافت برای رژنراسیون بافت پالپی یکی از روش های نوظهور و موفقیت آمیز به شمار می‌رود. از میان ارکان مهندسی بافت، داربست‌ها به دلیل امکان فعالیت مستقل بدون حضور سلول‌های پیش ساز و فاکتورهای رشدی مستقل می‌توانند پروسه رژنراسیون را به پیش برند در میان انواع داربست‌های مورد ارزیابی همچنان ترکیبات با منشا طبیعی بالاترین درصد موفقیت را از خود نشان داده‌اند.

**کلید واژه ها:** بازسازی پالپ، داربست، مهندسی بافت

## مقدمه:

می‌آیند به شدت مورد توجه قرار گرفته‌اند<sup>(۳)</sup>. سلول‌زدایی فرآیندی است که طی آن تمامی سلول‌های یک بافت از آن جدا می‌شود، به نحوی که فقط ماتریکس خارج سلولی و داربست‌های بین سلولی به صورت دست نخورده باقی می‌ماند. این داربست‌های زیستی که از سلول‌زدایی بافت‌های زنده به دست می‌آیند امروزه به طور موفقیت آمیزی در مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی مورد استفاده قرار گرفته‌اند<sup>(۴)</sup>

اولین تجربه بالینی مهندسی بافت برای استفاده از سلول‌های انسانی در کنار یک داربست، مربوط به سال ۱۹۸۰ و استفاده از فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها می‌باشد. اندکی پس از آن تلاش‌هایی به منظور بازسازی بافت‌های دهانی از جمله استخوان‌های اسفنجی فک و بافت‌های پشتیبان دندان که تحت عنوان PDL از آنها یاد می‌شود صورت گرفت<sup>(۵)</sup>. در سال‌های اخیر استفاده از این رویکردها و فرایندهای مشابه برای بازسازی بافت‌های دهان و دندان به شدت اوج گرفته است و دریچه‌ای برای بازسازی بافت‌های دور از دسترسی همچون بافت پالپ دندان نیز گشوده شده که می‌تواند مخاطبان زیادی را به خود جذب نماید<sup>(۶)</sup>. وجود جوانه‌های دندانی به عنوان منابعی برای سلول‌های بنیادین سال‌هاست که مورد توجه علم مهندسی بافت قرار گرفته است. دلیل این توجه پتانسیل بالای سلول‌های مزاشیمی تمایز نیافته این بافت‌ها برای تبدیل به دامنه وسیعی از سلول‌های بافتی و عملکردی می‌باشد. قابلیت تبدیل این سلول‌ها به بافت‌های اختصاصی همچون عاج دندان، بافت‌های عصبی و ... توسط مطالعات بالینی و آزمایشگاهی به اثبات رسیده است<sup>(۷)</sup>. اطلاع از وجود چنین منبع غنی از سلول‌های چند ظرفیتی در محیط دهان می‌تواند فرایندهای مهندسی بافت را در این حیطه به شدت تسهیل کند. با این نوع نگرش تامین یک داربست مناسب برای به دست آمدن نتایج نهایی ایده‌ال به گزینه اول پژوهشی تبدیل می‌شود<sup>(۸)</sup>. هدف از انجام مطالعه حاضر مروری بر ترکیبات گوناگونی بود که به عنوان داربست برای رژنراسیون بافت پالپی در مطالعات مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

در سال‌های اخیر مهندسی بافت به عنوان یک رویکرد درمانی در درمان ضایعات بافتی و اندامی و حتی جایگزینی کامل یک عضو، مورد توجه قرار گرفته است و به ایجاد یک حوزه مطالعاتی جدید منجر شده است که در آن اصول مهندسی و بیولوژی با هدف اصلاح بافت‌های زنده آسیب‌دیده به کار برده می‌شوند که منجر به رژنراسیون، ترمیم و بازگشت عملکرد بافت می‌شود<sup>(۱)</sup>.

داربست، سلول و فاکتورهای رشدی، سه رکن اصلی مهندسی بافت را تشکیل می‌دهند. این درحالی است که تعداد و تنوع مطالعات انجام شده در مورد داربست‌ها به مراتب بیشتر از دو رکن دیگر است.

یک داربست ایده‌آل برای تامین اهداف مد نظر مهندسی بافت باید دارای ویژگی‌های خاصی باشد. برای انتشار مواد غذایی و امکان خروج مواد زائد و البته پایداری مکانیکی مورد نیاز برای تحمل و انتقال نیرو و فشار، باید دارای درجاتی از تخلخل باشد. علاوه بر این، شیمی سطحی مواد سازنده داربست‌ها باید بتواند چسبندگی سلولی و signaling داخل سلولی را با هدف القای تمایز هدفمند سلول‌ها به فنوتیپ طبیعی مورد نظر ارتقا دهد<sup>(۲)</sup>.

مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM Extracellular matrix) مانند فیبرونکتین، لامینین در تعامل با رسپتورهای گلیکوپروتئینی سطح سلول‌های موجود در بافت می‌توانند در القای مهاجرت و تمایز سلول‌ها ایفای نقش کنند. در واقع ماتریکس خارج سلولی و نقشی که در رژنراسیون طبیعی بافت‌ها دارد یکی از الگوهای مهندسی بافت به شمار می‌رود. دینامیک سلول-ماتریکس نقش مهمی در سازماندهی بسیاری از فرایندهای سلولی موثر در فانکشن و رژنراسیون بافتی ایفا می‌کند. ماتریکس خارج سلولی علاوه بر نقش اتصالی و داربستی برای سلول‌ها، به عنوان بستری برای دسترسی سلول‌ها به فاکتورهای رشدی مورد نیاز نیز عمل می‌کند. با توجه به ویژگی‌های یادشده، استفاده از داربست‌های با منشا زیستی که از سلول‌زدایی بافت‌های موجودات زنده به دست

## مواد و روش ها:

برای انجام مطالعه مروری حاضر پایگاه های Science Direct، PubMed، Google Scholar و Silivika در حفاصل سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ بر اساس کلید واژه های پالپ، رژنریشن، داربست و مهندسی بافت مورد بررسی قرار گرفتند. پس از استخراج ۸۰ مقاله مرتبط در نهایت ۵۶ مقاله که تاکید بیشتری بر داربست های مورد استفاده در مهندسی بافت پالپ دندان داشت انتخاب شدند و مورد مطالعه قرار گرفتند.

## یافته ها

برای سال های طولانی متعاقب بروز التهاب غیرقابل بازگشت و عفونت در پالپ دندان، گزینه درمان ریشه، یکی از اصلی ترین و رایج ترین طرح درمان های پیشنهادی بوده است که شامل تخلیه کامل کانال دندان، شکل دهی و ضد عفونی و در نهایت پر نمودن آن با خمیر یا ترکیبات غیر محرک است. با این حال در سال های اخیر رویکردهای رژنراسیون بافتی به درمان های ریشه نیز راه پیدا کرده و به عنوان یکی از گزینه های درمانی مفید و غیر تهاجمی مورد استفاده قرار گرفته است. همانند پروتکل های مهندسی بافت در سایر ارگان ها، در فضای پالپی نیز رژنراسیون پالپی نیاز به ۳ رکن داربست، سلول و مولکول های signaling دارد و تامین این سه جز می تواند منجر به رژنراسیون بافت پالپی شود. اولین تلاش ها برای القای رژنراسیون در فضای پالپی مربوط به سال ۱۹۷۱ بوده است.<sup>(۷)</sup> که در آن تنها محیط داخل کانال برای رژنراسیون فراهم شده و در ادامه لخته خون تامین کننده هر سه جز داربست، سلول و مولکول های signaling بوده است. با وجود پیشرفت های بسیار زیاد در علم رژنراسیون بافتی، همچنان این روش با اندکی تغییر به عنوان یکی از اصلی ترین رویکردهای مهندسی بافت در فضای پالپ دندان توصیه می شود.<sup>(۸)</sup>

داربست ها یکی از متنوع ترین اجزای الگوریتم مهندسی بافت محسوب می شوند و این موضوع در مورد رژنراسیون پالپ دندان نیز صادق است. در طول سال های اخیر طیف بسیار وسیعی از مواد و ترکیبات ارگانیک و غیر ارگانیک به عنوان داربست برای

ارزیابی قرار گرفته اند. هدف از استفاده از این داربست ها که می توانند منشا زیستی یا سنتتیک داشته باشند بازسازی فرم و عملکرد ماتریکس بین سلولی است که با القای مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول های چند ظرفیتی به سلول های اختصاصی و فانکشنال پالپ نقش خود را ایفا می کنند. فاکتورهای متنوعی در انتخاب داربست ها موثر هستند. از جمله زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و در موارد خاص ویژگی های انتی باکتریال. یکی دیگر از ویژگی های حائز اهمیت در طراحی داربست های مهندسی بافت در پالپ دندان هیدوفیل بودن سطح و تخلخل های توده ای یا سطحی داربست ها در عین ویژگی های مکانیکی مناسب مثل تافتس یا انعطاف پذیری می باشد. در همین راستا از ترکیبات بسیار متنوعی برای نیل به این هدف استفاده شده است. ترکیباتی همچون، ساختارهای کلاژنی، ژلاتینی، آلژیناتی و یا کیتوزانی که از منشاهای زیستی تامین می شوند و ترکیباتی همچون پلیمرهای سنتتیک رایج PLA (Poly lactic acid)، PGA (Poly glycolic acid) و کوپلیمرهای آنها. این در حالی است که در سال های اخیر استفاده از ترکیبات مشتق شده از خون میزبان همانند PRR (pattern recognition receptors) و PRP (plasma rich platelet) نیز به شدت رواج یافته است. هر یک از این ترکیبات قادر به تامین بخشی از اهداف مد نظر مهندسی بافت بوده و دارای مزایا و معایبی هستند که در ادامه به پاره ای از آنها می پردازیم.<sup>(۹)</sup>

## بحث

اولین تعاریف ارائه شده برای مهندسی بافت بیانگر این نکته هستند که این دانش، یک علم بین رشته‌ای است که در آن اصول مهندسی و زیستی به صورت همزمان با هدف طراحی و تولید جایگزین‌های زیستی برای بازسازی فرم و عملکرد بافت‌های از دست رفته یا آسیب دیده به کار گرفته می‌شود. (۱۰)

علمی که امروزه تحت عنوان مهندسی بافت مورد توجه قرار دارد بر مبنای اصول اولیه بازسازی بافتی استوار شده است. پیش از این نشان داده شده بود که برای ساخت یک بافت جدید در درون موجود زنده سه رویکرد عمده وجود دارد. این سه رویکرد عبارتند از: قرار دادن سلول‌های سازنده بافت مورد نظر به صورت ایزوله و اختصاصی در محل، القای مهاجرت و تمایز سلول‌های اختصاصی با استفاده از سیگنالینگ‌های مولکولی زیستی که می‌توانند در خارج از بدن تولید، فراوری و تخلیص شوند و در نهایت استفاده از بستری از مواد که می‌توانند به صورت اولیه حامل سلول باشند یا نباشند. این بستر در ادامه با عنوان داربست شناخته شد. اصول مهندسی بافت نیز امروز از این سه اصل تبعیت می‌کند. و داربست به عنوان جزئی که می‌تواند حامل و حمایت کننده سلول‌ها و مولکول‌های signaling باشد، یکی از مهم‌ترین اجزای این مجموعه به شمار می‌رود. (۱۱)

یکی از تفاوت‌های عمده بافت پالپی دندان و سایر بافت‌های همبندی رایج شرایط فیزیکی پالپ به دلیل محصور بودن در یک ساختار معدنی است که خونرسانی و خروج التهاب و محصولات زائد تولیدی در اثر فرایندهای سلولی را با چالش مواجه می‌کند. از سوی دیگر سلول‌های اختصاصی موجود در پالپ و تمایز آنها از سلول‌های چند ظرفیتی در دسترس از دیگر محدودیت‌های رژنراسیون این بافت اختصاصی به شمار می‌رود. (۱۱)

## ویژگی‌های لازم داربست ایده آل

داربست‌ها ساختارهای سه بعدی را فراهم می‌کنند که برای شکل‌گیری و استقرار عروق خونی و سلول‌ها نقش حمایتی ایفا می‌کند. ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی داربست‌ها از جمله:

## جدول ۱- مزایا و معایب داربست‌های پلیمری

معایب	مزایا	داربست
-خواص مکانیکی پایین -ساختار پیچیده مولکولی - پتانسیل انتقال بیماری‌های مسری	-سازگاری بیولوژیکی بالا -انتهی ژنیستی پایین	کلاژن
-انقباض سریع - سختی مکانیکی پایین	-یکی از فاکتورهای موثر در التیام زخم -توانایی در بازسازی بافت‌های سخت و نرم در احیا مجدد PRF-نقش موثر دندان‌ها	فیبرین
-تخریب غیر قابل کنترل در برخی محیط‌ها - پتانسیل پایین چسبندگی سلولی - حساسیت زایی نسبت به کلسیم و سایر کاتیون‌های دو قطبی	-پلیمر طبیعی بی‌خطر -قابلیت القای پرولیفراسیون سلولی -قابلیت القای تمایز سلول‌های مزانشیمی پالپ به سلول‌های شبه ادونتوبلاستی	آلژینات
-سرکوب فرایند التهاب توسط مولکول‌های حاصل از تخریب این ترکیب - قابلیت حلالیت بالا در آب -تجزیه با سرعت بالا توسط آنزیم‌ها	-ساختار مناسب - اثر انتمی باکتریال مناسب - سازگاری زیستی مطلوب	هیالورونیک اسید
-عدم کنترل تخلخل داربست - به منظور بهبود خواص باید با دیگر مواد ترکیب شو	-موثر در التیام زخم -خاصیت انتمی باکتریالی. - ساختار سه بعدی و متخلخل - افزایش تکثیر سلولی -ALP- افزایش فعالیت -قابلیت تغییر در ساختار و خواص متناسب با ویژگی مورد نظر	کیتوسان
	-نقش موثر در اتصال سلول‌ها به داربست -اب دوست بالا	مبتنی بر پپتید
-هیچ ناحیه برای چسبندگی سلولی ندارد(نیاز به اصلاح شیمیایی دارد).	-انعطاف در تولید داربست مورد نظر -ابگریز -حمایت از تکثیر و تمایز سلول‌های تمایز نیافته پالپ - خواص مکانیکی مطلوب	پلی لاکتیک اسید
-عدم وجود سیگنال تشخیص سلول	-خواص مکانیکی و زیست تخریب پذیری مطلوب -حمایت از چسبندگی و تکثیر سلول‌های تمایز نیافته پالپ دندان	پلی گلیکولیک اسید

## داربست های زیستی

### کلاژن

کلاژن به عنوان یکی از رایج ترین ترکیبات موجود در کمپلکس عاج - پالپ دندان های زنده شناخته می شود. این پلیمر در اشکال و انواع گوناگون به وفور در طبیعت یافت می شود. (۱۳) نقش کلاژن نوع یک در بافت های همبندی مختلف شناخته شده است اما در ماتریس عاجی، نقش دیگری نیز برای این کلاژن تعریف شده است و آن تامین نقاط کانونی برای وقوع کلسیفیکاسیون است. صرف نظر از کاربری ویژه این نوع کلاژن در بافت های مختلف، سازگاری بیولوژیکی بالای این مولکول با بافت ها و سلول های زنده و آنتی ژنیسیته پایش، آن را به یک ترکیب داربستی مطلوب در میان محققان و پزشکان تبدیل کرده است. در فرایندهای طبیعی پالپ دندان کلاژن در ساماندهی سلول های پیش ادنتوبلاستی نقش عمده ای دارد و از سوی دیگر باعث پایداری و قرارگیری سلول های ادنتوبلاستی در دورن پالپ دندان می شود و به این ترتیب ساختار و داربست مناسبی برای دنتینوژن فراهم می کند. (۱۴) مطالعات متعددی نشان داده اند که رشته های کلاژن نقش قابل توجهی در signaling تبدیل سلول های مزانشیمی دارای پتانسیل تبدیل بالا به سلول های اختصاصی پالپ دارد که به این ترتیب دو بخش عمده از پروتکل های مهندسی بافت را تامین می کند. (۱۵) برای مثال مطالعات نشان دادند که استم سل های به دست آمده از پالپ دندان شیری وقتی در کنار ماتریس کلاژنی قرار می گیرند می توانند ساماندهی همانند مویرگ های خونی پیدا کنند. (۱۶) علاوه بر این مطالعات in-vivo و in-vitro متعدد دیگری نیز نشان داده اند که حضور سلول های پیش ساز با پتانسیل بالای مزانشیمی در کنار داربست ها و ماتریس های محتوای کلاژن می تواند به پرولیفراسیون استم سل های پالپی (DPSCs) و تمایز آنها به سلول های شبه ادنتوبلاستی، سنتز و تولید بافت های سخت دندانی منجر شود. این شواهد و نتایج دیگر ثابت می کنند که کلاژن می تواند به عنوان یک ساختار ایده آل برای داربست بازسازی کننده کمپلکس عاج- پالپ به کار رود. (۱۷، ۱۸، ۱۹)

شکل و اندازه منافذ، میزان تخلخل و اتصال میان تخلخل ها، فاکتورهای مهم و اثرگذاری بر رفتار سلول ها و تشکیل بافت هستند. انتخاب، طراحی و ساخت یک داربست، یک جز مهم برای رویکردهای مهندس بافت به شمار می رود و دلیل این اهمیت را می توان نقش داربست ها در تحویل صحیح سلول ها و مولکول های زیستی، ایجاد محیط مناسب برای فعالیت های زیستی و ایجاد ارتباط بین سلول ها دانست. (۱۲)

در طول سال های اخیر داربست های متعددی مورد ارزیابی و مطالعه قرار گرفته اند و آخرین یافته ها نشان دادند که این داربست ها به صورت بالقوه می توانند به عنوان یک حامل فعال زیستی عمل کنند و تعامل بین سلول های بنیادین پیش ساز و محیط فیزیولوژیک ECM را شبیه سازی نمایند. درک این موضوع که چگونه روش مهندسی بافت می تواند منجر به احیای کمپلکس پالپ-عاج آسیب دیده شود، بسیار حائز اهمیت است. (۱۲)

### داربست های پلیمری برای بازسازی بافت پالپ

در میان مواد گوناگون، پلیمرها به دلیل منافذ کوچک، نسبت سطح به حجم زیاد، خواص مکانیکی و توانایی تجزیه بیولوژیکی (زیست تخریب پذیری) پتانسیل بالایی از خود نشان داده اند. علاوه بر این، پلیمرها مواد زیست سازگاری هستند که تقریباً همه ویژگی های بیولوژیکی لازم برای بازسازی بافتی را از خود نشان می دهند و می توانند در اشکال و ترکیبات مختلف طراحی و ساخته شوند. (۱۲)

اکثر ترکیبات پلیمری مورد استفاده برای رژنراسیون پالپ که در درمان های اندودنتیک مورد استفاده قرار می گیرند را می توان به انواع پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی طبقه بندی کرد. بر اساس مطالعات انجام شده به نظر می رسد که پلیمرهای طبیعی زیست سازگاری بهتری دارند و در مقابل پلیمرهای مصنوعی امکان کنترل بیشتری بر خصوصیات فیزیکی - شیمیایی مانند میزان تخریب، زیرساختار و ویژگی های مکانیکی فراهم می کنند. در ادامه به رایج ترین ترکیبات مورد استفاده برای رژنراسیون پالپ می پردازیم. (۱۲)

بودند استفاده کردند. آنها ابتدا کانال دندان را تخلیه نموده و پس از ضدعفونی PRF بیمار را در کانال دندان قرار دادند. ارزیابی‌های یک ساله در این دندان‌ها نشان دادند که دیواره‌های عاجی ضخیم‌تر شده، طول ریشه افزایش یافته، ضایعه پری‌اپیکال التیام یافته و فورامن اپیکال بسته شده بود. این علائم و نشانه‌های مشابه نشان دهنده کاربرد بالقوه PRF در احیاء مجدد پالپ دندان‌هاست.<sup>(۲۲)</sup>

پس از ارائه یک پروتکل درمانی جدید با استفاده از غلاف اپی تلیالی ریشه و ارزیابی مشاهدات بالینی، اثبات شد که تولید بافت جدید ناشی از القای PRF می‌تواند شامل تمایز سلول‌های پالپ به ادنتوبلاست‌ها نیز باشد، این واقعیت با ارزیابی میزان تولید osteoprotegerin (OPG) و فسفاتاز قلیایی (ALP) - به عنوان اصلی‌ترین تولیدات یک سلول تولید کننده بافت معدنی همچون عاج دندان - به اثبات رسیده است.<sup>(۱۹)</sup>

### آلژینات

آلژینات یک ترکیب پلی ساکاریدی محلول در آب است که از جلبک‌های قهوه‌ای به دست می‌آید و می‌تواند به واسطه کاتیون‌های دو ظرفیتی به صورت یونی کراس لینک شود و پس از ژل شدن به عنوان داربستی برای لانه‌گزینی و یا قرار دادن استم سل‌ها مورد استفاده قرار گیرند. خواص مکانیکی آلژینات و ویژگی‌های تخریب پذیری آن به شدت توسط این مکانیسم کراس لینک قابل کنترل و پیش‌بینی است. مطالعات نشان داده‌اند ساختار شیمیایی، ابعاد مولکولی و فرایندهای تشکیل ژل نقش مهمی در خواص داربست‌های آلژیناتی از جمله تورم، ثبات، قابلیت تجزیه زیستی، ویژگی‌های ایمنی و زیست سازگاری آن دارند.<sup>(۲۳)</sup>

آلژینات در دسته‌ای از پلیمرهای طبیعی قرار گرفته است که از طرف FDA به عنوان ترکیبات بی‌خطر طبقه بندی شده‌اند. با این حال ویژگی‌های اختصاصی ترکیبات آلژیناتی بر اساس توالی و ترکیب زنجیره‌های مونومری سازنده‌اش می‌تواند متنوع و متغییر و البته قابل تنظیم باشد.<sup>(۱۲)</sup> در تعدادی از مطالعات نشان داده شد که استفاده از داربست‌های بر مبنای آلژینات در حالی که سلول‌های مزانشیمی مشتق شده از پالپ دندان در آن

در حالی است که بخش زیادی از این فرایندها تنها طی ۶ هفته پس از قرار دادن SHED (stem cells from human exfoliated deciduous teeth) بر روی داربست کلاژنی روی می‌دهد.<sup>(۲۰)</sup> در کنار تمام خواص مطلوبی که در مورد داربست‌های کلاژنی مطرح شد باید بدانیم کلاژن از نظر خواص مکانیکی ضعیف بوده و به راحتی دچار آسیب می‌شود و به همین دلیل ترکیبات کلاژنی بیشتر به عنوان یکی از اجزای یک داربست کامپوزیتی توصیه می‌شوند. یکی از ترکیباتی که با کلاژن می‌تواند به صورت یک داربست کامپوزیتی برای رژنراسیون بافت پالپی مورد استفاده قرار گیرد، کیتوزان است. نتایج به دست آمده از مطالعات نشان دادند که تکثیر و تمایز سلول‌های مزانشیمی پالپ به سلول‌های ادنتوبلاستی و شبه ادنتوبلاستی در چنین داربست‌های کامپوزیتی بیشتر و بهتر از داربست‌های خالص کلاژنی بوده‌است.<sup>(۱۳)</sup> از دیگر محدودیت‌های مرتبط با داربست‌های کلاژنی ساختار نسبتاً پیچیده این مولکول است که احتمال بروز واکنش‌های زیستی و آلرژی را افزایش می‌دهد به علاوه این ترکیبات همچون سایر ترکیبات مشتق شده از طبیعت به دلیل استخراج از موجودات زنده دیگر دارای پتانسیل انتقال بیماری‌های مسری از موجود اهدا کننده به میزبان است.<sup>(۹)</sup>

### فیبرین

فیبرین به دلیل نقشی که در آبشار انعقادی ایفا می‌کند، به عنوان یکی از فاکتورهای موثر در التیام زخم شناخته شده است. در پروتکلی که توسط Dohan و همکارانش معرفی شده بود از ترکیبی از پلیمر طبیعی فیبرین به همراه سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشدی و پلاکت‌ها برای بازسازی بافت نرم موجود در پالپ چمبر و در عین حال ترمیم و ساخت بافت سختی با ترکیب مشابه عاج استفاده شده بود.<sup>(۲۱)</sup>

پیش از این نیز از داربست‌های مبتنی بر فیبرین در مهندسی بافت نرم و رژنراسیون و ری‌وسکولاریزاسیون پالپ دندان که به تمایز ادنتوبلاستیک منجر شده بود استفاده شده بود.<sup>(۲۲)</sup> shivashankar و همکارانش از فیبرین غنی از پلاکت (PRF) در کانال ریشه دندان‌های نابالغ عفونی که دچار نکروز شده

پروتئوگلیکان و کلاژن است.<sup>(۳۳)</sup> Felszeghy و همکارانش نشان داد که بیان HAC در پالپ دندان به موازات تکامل و توسعه و فعالیت تدریجی باکتری ها کاهش می یابد و به همین دلیل می توان نتیجه گیری نمود که هیالورونیک اسید یکی از ترکیبات پایه و اولیه موثر در شکل گیری کمپلکس عاج- پالپ در دندان های سالم است.<sup>(۳۳)</sup>

برای القای ساخت عاج که نیازمند تبدیل سلول های مزانشیمال پالپی به ادنتوبلاست ها است لازم است که از ترکیبی از انواع فاکتورهای رشد در کنار داربست های ساخته شده از جنس اسید هیالورونیک به عنوان ماده پرکننده فضای داخلی کانال استفاده شود. این در حالی است که خود داربست های اسفنجی اسید هیالورونیک دارای خواص فیزیکی و شیمیایی مناسب، سازگاری سلولی و دگردیشتن بیولوژیکی مناسبی هستند که آنها را برای کاربرد به عنوان ترکیب مورد استفاده برای رژنراسیون پالپ دندان ایده ال می سازد.<sup>(۳۱)</sup>

با این حال هیالورونیک اسید نیز معایبی دارد برای مثال ما می دانیم که به ازای تخریب بیولوژیک این ترکیب مولکول های کوچک تر و با وزن مولکولی پایین تری تولید می شوند که می توانند فرایندهای التهابی را سرکوب نمایند. به صورت ویژه، گزارش شده است که این مولکول ها قادرند مهاجرت لکوسیت ها و چسبندگی نوتروفیل ها را مهار نمایند.<sup>(۳۱)</sup>

### کیتوسان

پیش از این کیتوزان به عنوان یک ترکیب دارویی برای التیام زخم های عمیق مور استفاده قرار می گرفته است.<sup>(۳۴)</sup> که مبتنی بر ویژگی های انتی باکتریال این پلیمر با منشا طبیعی است که می تواند به عنوان یک ارزش افزوده در این ترکیب نسبت به سایر پلیمرهای طبیعی مورد توجه قرار گیرد. مطالعات نشان داده اند که خواص انتی میکروبیال کیتوزان طیف وسیعی از باکتری ها را پوشش می دهد.<sup>(۳۵)</sup> با این حال از کیتوزان با استناد به ویژگی های داربستی اش در بسیاری از مطالعات استفاده شده است. منشا کیتوزان کیتین است که به عنوان یکی از فراوان ترین ترکیبات آلی در طبیعت و پس از سلولز شناخته می شود این در حالی است که امروزه به وفور با استفاده از

نشانه شده بودند می تواند به القای پرولیفراسیون سلولی و تمایز آنها به سلول های شبه ادنتو بلاستی و تولید بافت های معدنی شبه دندانی منجر شود.<sup>(۱۸،۲۵،۲۴)</sup> آلژینات علاوه بر کاربرد به عنوان داربست در مطالعات گوناگون به عنوان حامل برای داروها و یا فاکتورهای رشدی در فرایندهای مهندسی بافت استفاده شده است.<sup>(۲۶)</sup>

آلژینات نیز همانند کلاژن به صورت داربست های کامپوزیتی مورد استفاده و ارزیابی قرار گرفته است. برای مثال در سال ۲۰۱۸ از داربست کامپوزیتی آلژینات در کنار نانو ذرات هیدروکسی آباتیت برای القای رژنراسیون در بافت های پالپی استفاده شده بود.<sup>(۲۷)</sup> مطالعات متعددی در مورد کاربری همزمان آلژینات و کیتوزان به عنوان داربست های مورد استفاده در مهندسی بافت در دسترس است.<sup>(۲۸،۲۹)</sup> با این حال آلژینات نیز دارای محدودیت هایی است برای مثال به دلیل حساسیت بالایی که به ترکیبات چلاته کننده کلسیم و سایر کاتیون های دو ظرفیتی دارند در برخی از محیط های زیستی، تخریب و دگردیشتن غیر قابل کنترلی دارند. یا Bohl و همکارانش گزارش دادند که آلژینات به عنوان داربست برای رژنراسیون بافت پالپی قادر به ایجاد یک بافت همبندی جدید نیست و این رویداد را به پتانسیل پایین آلژینات برای القای چسبندگی سلولی نسبت دادند.<sup>(۳۰)</sup>

### هیالورونیک اسید

هیالورونیک اسید (HAC) و مشتقات آن همواره به عنوان یک ترکیب با قابلیت های ویژه بالقوه برای رویکردهای مهندسی بافت شناخته می شدند، یکی از دلایل محبوبیت این دسته از ترکیبات امکان ایجاد تغییر در ساختار و خواص شیمیایی این دسته از ترکیبات برای نیل به خواص و ویژگی های خاص کاربری مد نظر است.<sup>(۳۲،۳۱)</sup> اسید هیالورونیک یکی از مهمترین گلیکوز آمینوگلیکان های موجود در ماتریکس خارج سلولی است و با حفظ فضاهای خارج سلولی نقش مهمی در شکل دهی و ساماندهی مورفولوژیک این ماتریس دارد.<sup>(۳۱)</sup>

پالپ دندان یک بافت همبند است که از پاپیلای دندان منشا می گیرد و حاوی مقادیر زیادی گلیکوز آمینوگلیکان،



ماتریس خارج سلولی عمل می‌کند و می‌تواند نقش مهمی در تنظیم و تمایز ریخت شناسی سلول‌ها و عملکرد آنها ایفا نماید.<sup>(۴)</sup>

خواص مکانیکی داربست‌های کیتوزانی به ابعاد منافذ و جهت‌گیری آنها بستگی دارد. ارزیابی استحکام کششی نمونه‌های هیدراته نشان داد که غشاهای متخلخل، ضریب الاستیسیته پایین‌تری نسبت به غشاهای کیتوزانی غیر متخلخل دارند. حداکثر استرین ساختارهای متخلخل کیتوزانی در مقایسه با کیتوزان غیر متخلخل - بر حسب شکل و ابعاد و جهت‌گیری تخلخل‌ها- می‌تواند تا ۱۰۰ درصد بیشتر باشد. استحکام کششی این ساختارهای متخلخل در دامنه‌ای بین ۲۰ تا ۶۰ کیلو پاسکال گزارش شده است.<sup>(۴۰)</sup> با این حال کیتوزان، در بسیاری موارد باید با ماده دیگری ترکیب شود تا داربست کامپوزیتی مناسبی برای تقویت فعالیت بیولوژیکی و خواص مکانیکی پالپ فراهم شود.<sup>(۴۱)</sup>

برای مثال در مطالعات گوناگون از ترکیب کیتوزان و آلژینات و کلاژن، بسیاری دیگر از پلیمرهای سنتتیک و حتی پارتیکل‌های معدنی سنتز شده با قابلیت‌های استئوینداکتیو استفاده شده است.<sup>(۴۲)</sup> همانطور که اشاره شد شباهت کیتوزان به گلیکوز آمینو گلیکان‌های ECM، زیست سازگاری مناسب این دسته از مواد را با سلول‌های پالپی تضمین می‌کند که می‌تواند به بازسازی کمپلکس عاج-پالپ کمک نماید. علاوه بر این Amir و همکارانش نشان دادند که داربست‌های کیتوزانی می‌توانند تکثیر سلولی، فعالیت ALP (Alkaline Phosphatase) و رسوب ماتریس معدنی را در شرایط *in vitro* افزایش دهند. در این مطالعه داربست کیتوزانی وقتی بر روی بافت پالپی دندان‌های سگ قرار گرفت هیچ گونه عارضه نكروزه‌ای برجای نگذاشت.<sup>(۴۳)</sup>

#### داربست‌های با بیس پپتید

در دهه‌های گذشته افزایش تحقیق و توسعه در حیطه پپتیدها گروه جدیدی از مواد را معرفی نموده‌است که می‌توانند به عنوان داربست برای کاربری‌های مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرند. هیدروژل‌های مبتنی بر پپتیدهای دارای قابلیت

تکنیک‌های بیوسنتز نیز تولید و به بازارهای تجاری عرضه می‌شود.<sup>(۳۶)</sup>

به طور کلی، کیتوزان دارای سه نوع گروه عاملی واکنشی است که شامل یک گروه آمینی و دو گروه اولیه و ثانویه هیدروکسیل می‌باشد. این گروه‌ها امکان اصلاح و تغییر کیتوزان را فراهم می‌کنند که می‌تواند به این داربست‌های کیتوزانی تغییر یافته، ویژگی‌های خاص و مورد توجهی بدهد. علاوه بر این ماهیت شیمیایی خود کیتوزان نیز به نوبه خود امکان تغییرات یونی و کووالانسی را می‌دهد که می‌تواند بر خواص مکانیکی و بیولوژیکی کیتوزان اثرات قابل توجهی داشته باشد.<sup>(۳۷، ۳۸)</sup> داربست‌های با بیس کیتوزان دارای خواص ویژه‌ای برای استفاده در مهندسی بافت هستند. یکی از این ویژگی‌ها ساختار ۳ بعدی و متخلخل کیتوزان است که به میزان زیادی ECM را شبیه سازی می‌کند. این ساختار متخلخل پیوسته در فرایندهای مهندسی بافت به شدت حائز اهمیت است و امکان کشت و انتقال انواع مختلفی از سلول‌های هدف را فراهم می‌کند. این ساختار امکان تغذیه و خروج مواد زائد تولیدی توسط توده‌های سلولی را فراهم می‌کند. ساختار متخلخل کیتوزان که تا حدودی امکان تنظیم و کنترل دارد بر سرعت تکثیر سلولی و سازمان دهی آنها درون بافت هدف اثرگذار است و آنژیوژنز مورد نیاز برای سناریوهای مهندسی بافت نیز می‌تواند تحت تاثیر شکل، تعداد و ارتباطات این تخلخل‌های سطحی و توده‌ای قرار گیرد.<sup>(۳۹)</sup>

از طرف دیگر ماهیت کاتیونی کیتوزان امکان فعل و انفعالات الکترواستاتیک وابسته به pH محیط را نیز در حضور این داربست فراهم می‌کند. این خاصیت، یکی از مهم‌ترین پارامترهای مهندسی بافت است زیرا می‌تواند مولکول‌های گوناگون دارای بارهای الکترواستاتیک خاص - که دارای اثرات signaling بر روی سلول‌های هدف هستند - را به ناحیه جذب و در اختیار سلول‌ها قرار دهد.

ناشیکاوا و همکارانش در سال ۲۰۰۰، گزارش ارائه دادند که در آن نشان دادند کیتوزان به واسطه واحدهای دی ساکاریدی، از نظر ساختاری مشابه با گلیکوز آمینوگلیکان‌ها موجود در

به صورت یونی و یا غیر کوولانسی به یکدیگر متصل شده و یک شبکه کراس لینک را ایجاد نمایند.<sup>(۴۲)</sup>

هیدروژل های پپتید نمونه ای از یک ماده هوشمند هستند که میتوانند برای تولید داربست های اختصاصی و برای کاربری های ویژه اصلاح شوند.<sup>(۴۲)</sup> Poro matrix یک پپتید تجاری در دسترس است که از چسبندگی و تکثیر سلول های مزانشیمی استخراج شده از پالپ دندان با هدف رژنراسیون پالپ پشتیبانی میکند.<sup>(۴۳)</sup>

مجموعه نتایج به دست آمده از مطالعاتی که این پپتیدها را مورد ارزیابی قرار داده بودند نشان می دهد که این ترکیبات می توانند داربست های عاری از سلول مناسبی باشند که رفتارهای signaling مولکولی در ارتباط با عاج دندان را شبیه سازی نمایند و القایات مشابهی بر روی پالپ دندان داشته باشند.<sup>(۴۲)</sup>

### داربست های مصنوعی

#### پلی لاکتیک اسید

پلی لاکتیک اسید یک پلی استر الیفاتیک است که نسبت به پلی گلایکولیک اسید رفتار هیدروفوب تری از خود نشان می دهد.<sup>(۴۴)</sup> از آنجا که اسید لاکتیک یک مولکول کایرال (مولکولی که بر تصویر آینه خود انطباق ندارد) است و به صورت ساختارهای حلقوی در تشکیل این پلیمر نقش دارد، پلیمر

PLA به دو فرم L-PLA و D-PLA تولید می شود و در دسترس است. مطالعات مختلف نشان داده اند که خواص پلیمر PLA به شدت به نسبت isomeric-stereo واحدهای L به D لاکتات بستگی دارد. در واقع، L-PLA و D-PLA فقط متشکل از ایزومرهای L و D لاکتات هستند که ساختار کریستالی و خواص فیزیکی و شیمیایی یکسانی دارند این در حالی است که ترکیب این دو یعنی پلیمر PDLLA از واحدهای lactate racemic کاملا آمورف تشکیل شده است. وجود واحدهای L و D لاکتات اثرات قابل توجهی بر خواص فیزیکی و مکانیکی این داربست ها دارد و در کل می توان پیش بینی کرد که افزایش واحدهای isomeric-stereo کریستالیزاسیون ترکیب نهایی را کاهش می دهد.<sup>(۴۵)</sup> مطالعات

self-aassembling دارای ویژگی های متعددی هستند که آنها را برای کاربرد به عنوان داربست در رژنراسیون پالپ دندان مناسب می سازد. این ترکیبات را می توان به فرم سل (sol) در داخل کانال دندان تزریق نمود و سپس انتظار داشت که فرم ژل خود را بازیابند.<sup>(۴۱)</sup>

این هیدروژل ها دارای دو گروه signaling مربوط به ماتریکس متالوپروتئیناز و نواحی در ارتباط با اتصالات سلولی هستند. توالی پپتیدی RGD که از سه گروه امینواسیدی آرژنین، گلیسین و آسپارتیک اسید ساخته شد است نقش مهمی در برقراری اتصالات سلولی به داربست ها ایفا می کند.<sup>(۴۳)</sup>

در این دست از داربست ها شاهد فعالیت فاکتورهای رشدی نیز هستیم. فعالیت این دسته از فاکتورها در این دسته از داربست ها مشابه فانکشن آنها در داربست های منشا گرفته از منابع طبیعی است. هپارین به عنوان یک گلیکوزآمینوگلیکان با بار منفی می تواند به فاکتورهای رشدی متصل شود و از آنها در برابر تخریب پروتئولیتیک محافظت کند و آنها را در اختیار سلول ها قرار دهد تا سلول ها تحریک به بازسازی ماتریس خارج سلولی شوند. این ویژگی را می توان با استفاده از پپتیدها برای داربست های سنتتیک نیز تامین نمود. داربست های پپتیدی

حاوی هپارین دارای الگوی تنظیم شده آرامی برای آزاد سازی فاکتورهای رشدی از جمله فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGFB)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد فیبروبلاستی هستند و به واسطه حضور این ترکیبات در صورتی که در یک سیستم به عنوان داربست برای سلول های پیش ساز پالپ دندان مورد استفاده قرار گیرند قادر خواهند بود بافت پالپی دندان تقریباً مشابه بافت های طبیعی به همراه سلول های ادنتوبلاستی را بازسازی نمایند.<sup>(۴۲)</sup>

این ترکیبات پپتیدی غالباً در بستر یک داربست از جنس هیدروژل عرضه می شوند و به دلیل بیس آبی که دارند، امکان جذب آب و به این ترتیب برقرار تعاملات سلولی وسیع و مطلوبی را دارند. در انواع دارای بیس هیدروژلی، الیاف می توانند

شده از این ترکیب شیمیایی می‌توانند تراکمی از سلول‌های پالپی را حمایت کنند که پیش از این تنها در پالپ طبیعی و سالم دیده شد است. در حقیقت Buurma و همکارانش نشان دادند فیبروبلاست‌های استخراج شده از پالپ دندان و لثه در حضور داربستی از جنس PGA می‌توانند ماتریس خارج سلولی تولید نمایند که نشانه‌ای از حیات و فانکشن این سلول‌ها است و علاوه بر این قادر به شکل‌دهی داربستی از عروق خونی هستند که تداوم حیات مجموعه را تضمین می‌کند.<sup>(۵۳)</sup>

Mooney و همکارانش روش جدید را برای مهندسی بافت پالپ، با استفاده از سلول‌های کشت داده شده و ماتریس خارج سلولی سنتتیک تبیین نموده‌اند. در این مطالعه فیبروبلاست‌ها بر روی ماتریس سنتتیکی از جنس الیاف PGA با قطر حدودی ۱۵ میکرون قرار داده شدند. فیبروبلاست‌ها که از پالپ دندان مشتق شده بودند اتصالات قابل قبولی به فایبرها از خود نشان دادند و در ادامه تکثیر و تمایزشان در طول ۶۰ روز، بافتی مشابه پالپ دندان را شکل دادند. هرچند در برخی از مطالعات نیز مزایای داربست‌های با بیس طبیعی نسبت به این داربست‌های سنتتیک نیز نشان داده شده است. برای مثال در مطالعه‌ای که توسط Sumitor و همکارانش انجام شده بود نشان داده شد که در قیاس عملکرد داربست‌های کلاژنی و PGA با هدف مهندسی بافت پالپ دندان، داربست‌های اسفنجی کلاژن نسبت به فایبرهای پلی گلایکولیک اسیدی در محیط *in vivo* موفقیت بیشتری از خود نشان می‌دهند.<sup>(۵۴)</sup>

از پلی گلایکولیک اسید به عنوان داربست برای رژئراسیون بافت‌های مختلف دندان، حتی بازسازی کل تاج دندان استفاده شده است.<sup>(۵۵)</sup> در یکی از مطالعات نمونه‌های PGA که با سلول‌های ادنتوژنیک پر شده بودند پس از ایمپلنتیشن، بافت عاجی به شدت مینرالی تولید کردند که توسط ارزیابی‌های رادیوگرافیک و هیستولوژیک به تایید رسیده بود. علاوه بر این، ارزیابی‌ها نشان دهنده شکل‌گیری ساختارهایی مشابه غلاف هرتویگ نیز بودند که می‌تواند نشانه‌ای از رژئراسیون بافت پالپی در حضور داربست‌هایی از جنس PGA باشد.<sup>(۵۶)</sup>

نشان داده اند این ترکیبات از چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های تمایز نیافته پالپ حمایت می‌کنند.<sup>(۴۶)</sup> برای مثال در مطالعه Chandra و همکارانش نشان داده شد پرولیفراسیون سلول‌های پالپی به میزان زیادی به ترکیب شیمیایی داربست مورد استفاده بستگی دارد و در مقایسه میان سه نوع داربست با بیس‌های : PLA، کلاژن گاوی و بیوسرامیک‌های کلسیم فسفاتی، نمونه‌هایی که از داربست‌های PLA استفاده کرده بودند، بهترین بستر را برای تکثیر سلول‌های پالپی فراهم نموده‌بودند.<sup>(۴۷)</sup> علاوه بر ترکیب شیمیایی مورد تایید این داربست‌ها، معماری و ساختار داربست‌هایی از جنس PLA که به فرم نانوفایبر تولید شده بودند نیز درجات بالایی از پرولیفراسیون سلولی و رگ‌زایی را از خود نشان می‌دهند.<sup>(۴۸)</sup> مطالعات *in vivo* و *in vitro* تایید کرده اند که PLA می‌تواند تمایز سلول‌های چندظرفیتی پالپ دندان را به ادنتوبلاست‌ها تحریک و حمایت کند و به این ترتیب منشا تولید بافت سخت و نرمی مشابه کمپلکس عاج-پالپ را فراهم نماید.<sup>(۴۹)</sup> در مطالعه دیگری نشان داده شد که قطعات دندانی که با داربستی از جنس PLA که سلول‌های SHED در آن نشانده شده بود، پر شده بود نیر علایمی از شکل‌گیری شبکه‌ای از عروق خونی را از خود نشان می‌دهد.<sup>(۵۰)</sup> علاوه بر همه ویژگی‌های بیولوژیک مطلوبی که در مورد این داربست‌ها می‌دانیم، خواص مکانیکی مطلوب این داربست‌ها نیز آنها را به گزینه‌های ایده‌آلی برای مهندسی بافت پالپ تبدیل کرده است.<sup>(۵۱)</sup>

### پلی گلیکولیک

پلی گلیکولیک اسید نیز همانند PLA بیس پلی استری داشته و از نوع آلیفاتیک است. پیش از این از PGA به صورت هموپلیمر و کوپلیمر در درمان ضایعات پوستی بر اساس پروتکل‌های مهندسی بافت و به عنوان ماتریس خارج سلولی استفاده شده است.<sup>(۵۲)</sup> این ترکیب زیست تخریب پذیر بوده و مطالعات نشان داده‌اند که از چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های تمایز نیافته پالپ دندان به سلول‌های ادنتوبلاستی حمایت می‌کنند.<sup>(۴۲)</sup> مطالعات نشان داده‌اند که داربست‌های ساخته

**References:**

1. ENNETT, Alessandra B, MOONEY, David J. Tissue engineering strategies for in vivo neovascularisation. Expert opinion on biological therapy. 2002;2(8):805-18.
2. Nakashima M, Reddi A. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. Nature biotechnology. 2003;(21): 1025-32.
3. Chester JK, Anthony A. Tissue engineering, stem cells, and cloning: opportunities for regenerative medicine. Journal of the American Society of Nephrology, 2004;15(5);1113-25.
4. Yang Cao, Tristan IC , Justin G. Lees B , Bernard E. Tuch B , Justin J, et al. Scaffolds, stem cells, and tissue engineering: a potent combination!. Australian journal of chemistry, 2005;58(10): 691-703.
5. Ranjna CD, , Aroop KD. Comprehension of ECM-Cell dynamics: A prerequisite for tissue regeneration. Biotechnology advances. 2010 ;28(6):764-69.
6. Gilbert TW.; Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. Biomaterials. 2006; 27(19): 3675-83.
7. Ikada Y. Challenges in tissue engineering. Journal of the Royal Society Interface, 2006, 3.10: 589-601
8. Bindal P, Kasim NHA, Ramasamy TS, Dabbagh A, Moharamzadeh K, Chai WL. 18-Dental pulp tissue engineering and regenerative endodontic therapy. In: Biomaterials for oral and dental tissue engineering. Woodhead Publishing, 2017.p. 297-318.
9. Raddall G, Mello I, Brendan M. Biomaterials and scaffold design strategies for regenerative endodontic therapy. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2019;7: 317.
10. Vacanti CA, Vacanti JP. The science of tissue engineering. Orthopedic Clinics, 2000;31(3): 351-55.
11. Parenteau-Barell R, Robert G; Berthod F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. *Materials*, 2010;3(3): 1863-87.
12. Hossein E. Jazayeri, Su- Min Lee, Lauren Kuhn, Farahnaz Fahimipour, Mohammadreza Tahriri, Lobat Tayebid. Polymeric scaffolds for dental pulp tissue engineering: A review. *Dental Materials*, 2019.
13. OSMAN, Zul Faizuddin; AHMAD, Azlina; NOORDIN, Khairul Bariah Ahmad Amin. Naturally derived scaffolds for dental pulp regeneration: A review. *Gulhane Medical Journal*, 2019, 61.2.
14. Kitasako Y, Shibata Sh Location, arrangement and possible function of interodontoblastic collagen fibres in association with calcium hydroxide-induced hard tissue bridges. *International endodontic journal*, 2002, 35.12: 996-1004.

**نتیجه گیری**

مهندسی بافت برای رژنراسیون بافت پالپی یکی از روش های نوظهور و موفقیت آمیز به شمار می رود. از میان ارکان مهندسی بافت، داربست ها به دلیل امکان فعالیت مستقل بدون حضور سلول های پیش ساز و فاکتورهای رشدی مستقل می توانند پروسه رژنراسیون را به پیش برند در میان انواع داربست های مورد ارزیابی همچنان ترکیبات با منشا طبیعی بالاترین درصد موفقیت را از خود نشان داده اند.

15. Demarco FF, Conde MCM, Cavalcanti BN, Casagrande L; Sakai VT; Eduardo Nör J. Dental pulp tissue engineering. *Brazilian dental journal*, 2011;22(1): 3-13.
16. SAKAI, V. T, Zhang Z, Dong .K.G, Neiva .M.A.A.M, Machado, S. Shi, C.F. Santos; et al. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *Journal of dental research*, 2010; 89(8): 791-96.
17. Weibo Zhang, X. Frank Walboomers, Toin H. van Kuppevelt, Willeke F. Daamen, Zhuan Bian, John A. Jansen. The performance of human dental pulp stem cells on different three-dimensional scaffold materials. *Biomaterials*, 2006, 27.33: 5658-68.
18. Sumita Y, Honda MJ, Ohara T, Tsuchiya S, Sagara H, Kagami H, . Performance of collagen sponge as a 3-D scaffold for tooth-tissue engineering. *Biomaterials* 2006;27(17):3238-48.
19. Zhang L, Morsi Y, Wang Y, Li Y, Ramakrishna S. Review scaffold design and stem cells for tooth regeneration. *Jpn Dent Sci Rev* 2013;49(1):14-26.
20. Rebecca S. Prescott , Rajaa Alsanea , Mohamed I. Fayad, Bradford R. Johnson, Christopher S, Jianjun Hao.. In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice. *Journal of endodontics*, 2008, 34.4: 421-26.
21. David M. Dohan Ehrenfest, Giuseppe M. de Peppo, Pierre Doglioli , Gilberto Sammartino. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 2009, 27.1: 63-9.
22. Vasundara Yayathi Shivashankar, Dexton Antony Johns, S Vidyanath, M Ramesh Kumar. Platelet rich fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 2012, 15.4: 395.
23. LEE, Kuen Yong; MOONEY, David J. Alginate: properties and biomedical applications. *Progress in polymer science*, 2012, 37.1: 106-26.
24. FUJIWARA, Shiro; KUMABE, Shunji; IWAI, Yasutomo. Isolated rat dental pulp cell culture and transplantation with an alginate scaffold. *Okajimas folia anatomica Japonica*, 2006, 83.1: 15-24.
25. KUMABE, Shunji, et al. Human dental pulp cell culture and cell transplantation with an alginate scaffold. *Okajimas folia anatomica Japonica*, 2006, 82.4: 147-56.
26. PIVA, Evandro; SILVA, Adriana F.; NÖR, Jacques E. Functionalized scaffolds to control dental pulp stem cell fate. *Journal of endodontics*, 2014, 40.4: S33-S40.
27. Silvia Sancilio, Marialucia Gallorini, Chiara Di Nisio, Eleonora Marsich, Roberta Di Pietro, Helmut Schweikl., et al. Alginate/hydroxyapatite-based nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering improve dental pulp biomineralization and differentiation. *Stem Cells International*, 2018, 2018.
28. Zhensheng Li, Hassna R. Ramay, Kip D. Hauch, Demin Xiao, Miqin Zhang. Chitosan-alginate hybrid scaffolds for bone tissue engineering. *biomaterials*, 2005, 26.18: 3919-28.
29. Archana, D, Upadhyay, Laxmi, Tewari, R P, Dutta, Joydeep, Huang, Y B, Dutta, P K. Chitosan-pectin-alginate as a novel scaffold for tissue engineering applications. 2013.
30. BOONTHEEKUL, Tanyarut; KONG, Hyun-Joon; MOONEY, David J. Controlling alginate gel degradation utilizing partial oxidation and bimodal molecular weight distribution. *Biomaterials*, 2005, 26.15: 2455-65.
31. Yoshio Inuyama , Chiaki Kitamura , Tatsuji Nishihara , Takahiko Morotomi , Masato Nagayoshi , Yasuhiko Tabata., et al. Effects of hyaluronic acid sponge as a scaffold on odontoblastic cell line and amputated dental pulp. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 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*, 2010, 92.1: 120-28.
32. KIM, Hyun D.; VALENTINI, Robert F. Retention and activity of BMP-2 in hyaluronic acid-based scaffolds in vitro. *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*, 2002, 59.3: 573-584.
33. Felszeghy S, Hyttinen M, Tammi R, Tammi M, Modis L. Quantitative image analysis of hyaluronan expression in human tooth germs. *Eur J Oral Sci* 2000;108(4):320-6.
34. Tsunenori Matsunaga, Kajiro Yanagiguchi, Shizuka Yamada, Naoko Ohara , Takeshi Ikeda , Yoshihiko Hayashi. Chitosan monomer promotes tissue regeneration on dental pulp wounds. *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*, 2006, 76.4: 711-20.
35. Guan, Zheng , Shi, Songtao , Samruajbenjakun, Buncha , Kamolmatyakul, Suttatip. Fabrication, characterization and cell cultures on a novel chitosan scaffold. *Bio-medical materials and engineering*, 2015, 25.s1: 121-135.
36. BOONTHEEKUL, Tanyarut; KONG, Hyun-Joon; MOONEY, David J. Controlling alginate gel degradation utilizing partial oxidation and bimodal molecular weight distribution. *Biomaterials*, 2005, 26.15: 2455-2465.

37. DORNISH, Michael; KAPLAN, David; SKAUGRUD, Øyvind. Standards and Guidelines for Biopolymers in Tissue-Engineered Medical Products: ASTM Alginate and Chitosan Standard Guides. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, 944.1: 388-97.
38. Ying Yuan, Peiyun Zhang, Yuming Yang, Xiaodong Wang, Xiaosong Gu. The interaction of Schwann cells with chitosan membranes and fibers in vitro. *Biomaterials*, 2004, 25.18: 4273-78.
39. M. E. Chávez-Delgado, J. Mora-Galindo, U. Gómez-Pinedo, A. Feria-Velasco, S. Castro-Castañeda, F. A. López-Dellamary Toral, et al. Facial nerve regeneration through progesterone-loaded chitosan prosthesis. A preliminary report. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 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*, 2003, 67.2: 702-11.
40. Lev N. Novikov, Liudmila N. Novikova, Afshin Mosahebi, Mikael Wiberg, Giorgio Terenghi, Jan-Olof Kellerth. A novel biodegradable implant for neuronal rescue and regeneration after spinal cord injury. *Biomaterials*, 2002, 23.16: 3369-76.
41. CHEN, Huangqin; FAN, Mingwen. Chitosan/carboxymethyl cellulose polyelectrolyte complex scaffolds for pulp cells regeneration. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 2007, 22.5: 475-91.
42. John S. Colombo, Amanda N. Moore, Jeffrey D. Hartgerink, Rena N. D'Souza. Scaffolds to control inflammation and facilitate dental pulp regeneration. *Journal of endodontics*, 2014, 40.4: S6-S12.
43. Kerstin M. Galler, Lorenzo Aulisa, Katherine R. Regan, Rena N. D'Souza, and Jeffrey D. Hartgerink. Self-assembling multidomain peptide hydrogels: designed susceptibility to enzymatic cleavage allows enhanced cell migration and spreading. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132.9: 3217-23.
44. GATHANI, Kinjal M.; RAGHAVENDRA, Srinidhi Surya. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dental research journal*, 2016, 13.5: 379.
45. A.G.A. Coombes, S.C. Rizzi, M. Williamson, J.E. Barralet, S. Downes, W.A. Wallace. Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery. *Biomaterials*, 2004, 25.2: 315-25.
46. Matthew Gebhardt, Peter E. Murray, Kenneth N. Namerow, Sergio Kuttler, Franklin Garcia-Godoy. Cell survival within pulp and periodontal constructs. *Journal of endodontics*, 2009, 35.1: 63-6.
47. CHANDRAHASA, Sheila; MURRAY, Peter E.; NAMEROW, Kenneth N. Proliferation of mature ex vivo human dental pulp using tissue engineering scaffolds. *Journal of endodontics*, 2011, 37.9: 1236-39.
48. Kyung Mi Woo, Victor J. Chen, Hong-Moon Jung, Tae-II Kim, Hong-In Shin, Jeong-Hwa Baek, Hyun-Mo Ryoo, et al. Comparative evaluation of nanofibrous scaffolding for bone regeneration in critical-size calvarial defects. *Tissue Engineering Part A*, 2009, 15.8: 2155-62.
49. Jing Wang, Xiaohua Liu, Xiaobing Jin, aiyun Ma, Jiang Hu, Longxing Ni, Peter X. Ma. The odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells on nanofibrous poly (L-lactic acid) scaffolds in vitro and in vivo. *Acta biomaterialia*, 2010, 6.10: 3856-63.
50. Eric L. Gotlieb, Peter E. Murray, Kenneth N. Namerow, Sergio Kuttler, Franklin Garcia-Godoy. An ultrastructural investigation of tissue-engineered pulp constructs implanted within endodontically treated teeth. *The Journal of the American dental association*, 2008, 139.4: 457-65.
51. Rebecca S. Prescott, Rajaa Alsanea, Mohamed I. Fayad, Bradford R. Johnson, Christopher S. Wenckus, Jianjun Hao, et al. In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice. *Journal of endodontics*, 2008, 34.4: 421-26.
52. DAY, Richard M, Aldo R. Boccaccini, Veronique Maquet, Sandra Shurey, Alastair Forbes, Simon M. Gabe, et al. In vivo characterisation of a novel bioresorbable poly (lactide-co-glycolide) tubular foam scaffold for tissue engineering applications. *Journal of materials science: materials in medicine*, 2004, 15.6: 729-34.
53. Wang, J., Liu, X., Jin, X., Ma, H., Hu, J., Ni, L., & Ma, P. X. The odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells on nanofibrous poly (L-lactic acid) scaffolds in vitro and in vivo. *Acta biomaterialia*, 2010, 6.10: 3856-63.
54. MOUSSA, Dina G.; APARICIO, Conrado. Present and future of tissue engineering scaffolds for dentin-pulp complex regeneration. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 2019, 13.1: 58-75.
55. YOUNG, C. S., Terada, S., Vacanti, J. P., Honda, M., Bartlett, J. D., P.C. Yelick. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. *Journal of dental research*, 2002, 81.10: 695-700.
56. DUAILIBI, M. T., Duailibi, S. E., Young, C. S., Bartlett, J. D., Vacanti, J. P., Yelick, P. C. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *Journal of dental research*, 2004, 83.7: 523-28.