مجله دندانپزشکی جامعه اسلامی دندانپزشکان/ دوره ۲۶، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳، ۱۴۴-۱۵۴

مروری

مروری بر درمانهای رژنراتیو در اندودنتیکس

دکتر الهام شادمهر [۱]- نسترن جنابی دهکردی [۲]

۱- استادیار گروه آموزشی اندودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: *درمانهای رژنراتیو با هدف بازسازی بافتهای از دست رفته دندان به سرعت در حال پیشرفت است. هدف از این مقاله، مروری بر درمانهای رژنراتیو در اندودنتیکس می‌باشد.*

روش بررسی: *در این مطالعه مروری مقالات مرتبط با مهندسی بافت و فرآیندهای رژنراتیو منتشر شده به زبان انگلیسی از ماه May سال ۲۰۰۰ تا ماه May سال ۲۰۱۳ در پایگاه PubMed به صورت سیستماتیک با استفاده از کلید واژه‌های Cell and Tissue based- Regeneration therapy ، Stem cell و Tissue engineering جستجو شد و مقالات معتبرتر انتخاب شد.*

یافته‌ها: *جهت بازسازی هر بافتی سه عنصر سلول بنیادی، عامل رشد و داربست مناسب ضروریست. ری واسکولاریزیشن یک درمان رژنراتیو است که از یک داربست فیبرینی حاصل از لخته خون و عوامل رشد نهفته در دیواره‌های عاجی و سلول‌های بنیادی اطراف ریشه استفاده می‌کند تا ادامه تکامل ریشه دندان نابالغ با نکروز پالپی را منجر شود. بنابراین، ری واسکولاریزیشن یک درمان واقع گرایانه و با ارزش در مواردیست که پیش آگهی ضعیفی دارند.*

نتیجه‌گیری: *درمانهای رژنراتیو با هدف نهایی ساخت یک دندان دائمی کاملاً شکل گرفته، آغاز تحولی در علم دندانپزشکی می‌باشد. البته بازسازی دندان کامل بسیار پیچیده‌تر از درمان دندان نابالغ با اپکس باز است که دارای منبعی از سلول‌های بنیادی می‌باشد و لذا نیازمند تحقیقهای بسیاری است.*

کلید واژه‌ها: *درمانهای رژنراتیو ، مهندسی بافت ، سلول‌های بنیادی*

وصول مقاله: ۱۳۹۲/۷/۲۲ اصلاح نهایی: ۱۳۹۲/۱۰/۲۴ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۲/۲۵

نویسنده مسئول: نسترن جنابی دهکردی، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

e.mail:Nastaran.1990@gmail.com

Archive of SID

مقدمه

هدف از درمان ریشه پیشگیری یا درمان اپیکال پریودنتیت است. جهت رسیدن به این هدف لازم است در موارد التهاب پالپ سلامتی پالپ حفظ شود و در موارد نکروز شرایط به گونه‌ای فراهم گردد که بافت پری اپیکال سالم بازسازی شود. (۱)، امروزه تمایل زیادی به یافتن روشهایی جهت بازسازی کمپلکس عاج- پالپ سالم وجود دارد. اکثر درمانهای کنونی درگیر جایگزین کردن بافتهای از دست رفته با مواد خنثی می‌باشند، مانند پرکردن سیستم کانال ریشه با گوتاپرکا با معرفی ایمپلنت به عنوان درمانی که موفقیت آن حتی در شرایط عفونی بافتهای پری اپیکال رضایت‌بخش بوده است. (۲)، هدف دندانپزشکی رژنراتیو جایگزین کردن بیولوژیک بافتهای دندان و ساختارهای اطراف آن می‌باشد. پیشرفتهای دندانپزشکی رژنراتیو تا حدّ زیادی به درمانهای بیولوژیک وابسته است.

بسیاری از ایده‌های دندانپزشکی رژنراتیو بر اثر رشد فناوری در مهندسی بافت پدید آمده‌اند. مهندسی بافت روی تجمع فضایی سلول‌های بنیادی، عوامل رشد، مورفوژن‌ها و داربستها به منظور تشکیل یک بافت یا ارگان تأکید می‌کند. (۳-۵)، هدف از این مقاله، مروری بر دندانپزشکی رژنراتیو با تأکید بر درمانهای رژنراتیو در اندودنتیکس، پیشرفتها، کاربردها و محدودیتهای کنونی می‌باشد.

توصیف واژه های رژنراتیو

اختلاف نظرهایی در مورد توصیف واژه‌های رژنراتیو وجود دارد. اپکسیفیکیشن، روشی جهت ایجاد سد کلیسیفیه در دندانهای با اپکس باز با بافت پالپی نکروز می‌باشد. (۶)، این روش با ری‌واسکولاریزاسیون متفاوت است، زیرا اپکسیفیکیشن تلاشی جهت بازیابی مجدد بافت زنده در فضای کانال نمی‌باشد،

www.SID.ir

نتیجه درمان اپکسیفیکشن تثبیت یک سد اپیکالی است که بتوان ماده پرکننده کانال را روی آن قرار داد. واژه دوم اپکسوژنز است، این واژه به فرآیندی اطلاق می‌شود که در آن پالپ زنده درمان می‌شود که سبب ادامه تکامل فیزیولوژیک و شکل‌گیری انتهای ریشه می‌گردد.

یک تفاوت مهم این روش با ری واسکولاریزاسیون این است که اپکسوژنز برای دندانهایی که خون‌رسانی آنها از دست نرفته است، تجویز می‌شود و بنابراین منجر به رگزایی مجدد فضای کانال نمی‌شود. (۷)، واژه دیگری که جهت توصیف تکامل ریشه استفاده می‌گردد Maturogenesis است. این واژه به نتیجه مطلوب حاصل از ری واسکولاریزاسیون اشاره می‌کند که ادامه مراحل فیزیولوژیک تکامل ریشه می‌باشد. (۸)، ری واسکولاریزاسیون را می‌توان بازگشت خون‌رسانی بافت تعریف کرد. استفاده از این واژه اخیراً در مجله اندودنتیکس (Journal of Endodontics) مورد بحث قرار گرفت و نویسندگان بیان داشتند که واژه ری واسکولاریزاسیون به طور کامل به نتایج مطلوب فرآیندهای رژنراتیو اندودنتیکس اشاره نمی‌کند، زیرا نتیجه مطلوب رژنره شدن، تشکیل کمپکس پالپی عاجی می‌باشد نه فقط بازگشت خون‌رسانی فضای کانال. علاوه بر این پیشنهاد دادند که (GTR) Induced or Guided Issue Regeneration واژه‌های مناسبتری شد. (۹)، سایرین اظهار داشتند که GTR با توجه به این که نمی‌دانیم چه بافتی فضای پالپی را پر خواهد کرد، واژه مناسبتری است. (۱۰)، به دلیل کم بودن یافته‌های بافت شناسی تعیین یک ترمینولوژی ثابت دشوار است. (۱۱)

سیر تکاملی فرآیندهای رژنراتیو:

Hermann (۱۲) اولین بار کاربرد هیدروکسید کلسیم را برای درمان پالپ زنده (Vital pulp therapy) شرح داد و Nygaard Østby (۱۳) روش ری‌واسکولاریزیشن را جهت تثبیت مجدد کمپکس عاج - پالپ در دندانهای دائمی مبتلا به نکروز پالپ بررسی کرد. طی چند دهه گذشته، کاربرد کلینیکی فرآیندهای رژنراتیو دندانی پیشرفت کرده است، تا حدّی که امروزه شامل فرآیندهای (Guided Bone Regeneration) GBR (۱۴)، GTR (Guided Tissue Regeneration) (۱۵)، Distraction osteogenesis (۱۶)، کاربرد پلاسمای غنی از پلاکت جهت افزایش ارتفاع استخوان (۱۷)، کاربرد Emodogain جهت بازسازی بافتهای پریودنتال (۱۸)، کاربرد پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان انسانی نو ترکیب (rh BMP) جهت افزایش ارتفاع ریج استخوان (۱۹) و استفاده از FGF2 به منظور بازسازی بافتهای پریودنتال (۲۰) است. در ابتدای قرن ۲۱، موفقیت این درمانها در دندانپزشکی و به ویژه درمان ریشه مشاهده می‌گردد. به طور مثال با استفاده از داربست و سلول‌های بنیادی می‌توان پالپ، عاج و مینا را بازسازی کرد. (۲۱-۲۳)، تاج دندان را با استفاده از قسمت پریموردیوم (Primordium) اپیتلیوم دهان جنینی و سلول‌های بنیادی مغز استخوان می‌توان بازسازی کرد. (۲۴)، زمانی که سلول‌های بنیادی مغز استخوان با سلول‌های اپی‌تلیال جنینی مخلوط شوند، قادرند به آملوبلاست تمایز یابند. (۲۵)، سلول‌های جدا شده از جرمهای دندانی می‌توانند با آگار و کلاژن مخلوط شوند تا تاج، ریشه و ساختارهای پریودنتال را شکل دهند. (۲۶)، از سلول‌های بنیادی جدا شده از دندانهای عقل خارج شده می‌توان برای بازسازی ریشه دندان و الیاف پریودنتال جهت‌حمایت از تاجهای ساختگی استفاده کرد. (۲۷)، دندانپزشکی رژنراتیو به عنوان رشته‌ای در حال توسعه در درمانهای دندانپزشکی ظهور کرده است.

-بازسازی یک دندان کامل:

Nakahara (۱۸) به صورت نظری، سه روش را برای بازسازی یک دندان کامل به کمک سلول‌های بنیادی بیان کرده است:

* کاشت سلول‌های بنیادی روی داربست مناسب: که این روش را می‌توان از طریق افزودن عوامل رشد خاص و یا مولکول‌های سیگنال دهنده کنترل کرد.

* تقلید از فرآیند تکامل طبیعی دندان: در این روش، جوانه مصنوعی دندان به بدن حیوان پیوند زده می‌شود. اما باید دانست که تکامل طبیعی دندانهای دائمی انسان سالها زمان می‌برد. بازسازی یک دندان کامل از سلول‌های خود بیمار نیز به لحاظ کلینیکی عملی نیست.

* بازسازی کمپلکس عاج - پالپ فانکشنال درون دندان دائمی موجود در دهان خود بیمار: این روش، عملکردهای طبیعی مثل شکل‌گیری عاج جایگزین و ایمنی بافت و حس عصبی را حفظ خواهد کرد.

پالپ دندان فضای نسبتاً کوچکی را در مقایسه با ارگان‌های پیچیده‌ای نظیر قلب یا کبد اشغال می‌کند. همچنین ساختار سلولی نسبتاً ساده‌ای دارد که شبیه هسته‌ای از بافت همبندی احاطه شده توسط یک لایه ادنتوبلاست می‌باشد. (۲۸)، لذا از دیدگاه مهندسی بافت، پالپ دندان یک بافت نسبتاً ساده برای بازسازی می‌باشد. (۲۱)، بنابراین روش سوم دست یافتنیتر از سایر روشهاست. سلول‌های بنیادی مزانشیمال پالپ در ناحیه پری واسکولار و در ناحیه مجاور لایه ادنتوبلاست‌ها واقع شده اند که

Archive of SID
www.SID.ir

هر دو به عنوان منبع سلولی برای جایگزین شدن ادنتوبلاست‌ها عمل می‌کنند. (۲۹)، بازسازی بافت همبندی شل به کمک آزاد سازی موضعی عوامل رشد رگساز نظیر PDGF و VEGF که نقش کلیدی را در هماهنگ کردن رگسازی و شکل گیری بافت همبندی دارند میسر است و این فرآیند مشابه با مرحله گرانولیشن ترمیم زخم می‌باشد. (۳۰)، پلاسمای غنی از پلاکت حدود ۳- ۶ برابر میزان PDGF و VEGF را افزایش می‌دهد و گزارش شده که سرعت ترمیم زخم را نیز افزایش می‌دهد، پس بنابراین می‌تواند هم به عنوان یک عامل رشد و هم داربست مناسب جهت بازسازی پالپ به کار رود. (۳۱)، مطالعات ثابت کرده‌اند که کاربرد VEGF انسانی به طور چشمگیری درجه رگ زایی را در پالپ انسانی کاشته شده در موشهای تضعیف شده ایمنی ، افزایش می‌دهد. (۳۲)

نمای کلی

شکل‌گیری تاج، ریشه و پریودنشیوم از طریق مراحل مورفولوژیک متوالی (مرحله جوانه‌ای و سپس کلاهکی و در نهایت زنگوله‌ای) صورت می‌گیرد، که از طریق واکنش‌های متقابل بین سلول‌های بنیادی اکتودرمال و مزانشیمال تنظیم می‌گردد. سلول‌های بنیادی اکتودرمال به آملوبلاست‌ها تمیز می‌یابند و سلول‌های بنیادی اکتومزانشیمال به ادنتوبلاست‌ها متمایز می‌شوند. (۲۸)، پیش نیاز مهم برای بازسازی بافت پالپ، دست یافتن به سلول‌های بنیادی با قابلیت تمایز به ادنتوبلاست است. (۲۱، ۲۹)، سه عنصر اساسی جهت بازسازی هر بافت عبارتند از سلول بنیادی، عامل رشد و داربست مناسب، که در ادامه به هر یک پرداخته می‌شود :

۱- سلول‌های بنیادی:

سلول‌های بنیادی، سلول‌های نسبتاً تمایز نیافته با قابلیت تکثیر و نوسازی خود هستند و می‌توانند به انواع سلول‌های تخصص یافته تمایز یابند. (۵)، قدرت تمایز یک خصوصیت مهم سلول‌های بنیادی است که بر این اساس به چهار گروه طبقه‌بندی می‌شوند: ۱) Totipotent ۲) Pluripotent ۳) Multipotent ۴)Unipotent (به ترتیب از بیشترین قدرت تمایز تا کمترین قدرت تمایز) (۳۴- ۳۵)، تحقیقهایی عمدتاً روی سلول‌های بنیادی Totiptent که بیشترین توانایی تمایز را دارند متمرکز شده‌اند. اما به دلایل اخلاقی- قانونی و دسترسی دشوار، سلول‌های بنیادی Postnatal (مانند سلول‌های مغز استخوان) که در دسترستر هستند، کاربرد کلینیکی بیشتری دارند.

بسیاری از سلول‌های بنیادی قادرند به سلول‌هایی تمایز یابند که مارکرهای فنوتیپی اعصاب، سلول‌های عضلانی، سلول‌های چربی و ادنتوبلاست‌ها را بروز می‌دهند. (۳۶)

علاوه بر سلول‌های بنیادی مزانشیمال پالپ در ناحیه پری واسکولار تاکنون حداقل سه نوع مختلف از سلول‌های بنیادی مزانشیمال Postnatal را توانسته‌اند به سلول‌های شبه ادنتوبلاست متمایز کنند:

۱-سلول‌های بنیادی پاپیلای اپیکالی (SCAP) ،

۲-سلول‌های پیش‌ساز فولیکول دندانی (SCAP) ،

۳-سلول‌های بنیادی مزانشیمال مشتق از مغز استخوان (BMMSC) (۳۷). گرچه بسیاری از این مطالعات بر روی بیماران جوانتر از ۲۵ سال صورت گرفته، باید به خاطر داشت که سلول‌های بنیادی از پالپ بیماران تا ۴۱ سال هم جمع آوری شده است. تا کنون هیچ مطالعه‌ای شکل‌گیری سلول‌های شبه ادنتوبلاست را از بیماران مسنتر از پنجاه سال بررسی نکرده است. لذا این خلأ در آگاهی احساس می‌شود. (۲۹)

از جمله ویژگیهایی که برای سلول‌های بنیادی بر شمرده می‌شود، می‌توان به توانایی تجدید خود اشاره کرد. این ویژگی را می‌توان با PD(Population Doubling) مورد بررسی قرار داد. (۳۸)، PD سلول‌های آپیکال پاپیلا بیش از هشتاد اندازه‌گیری شده است (۳۹)، که در بین سلول‌های بنیادی Postnatal شناخته شده عدد بسیار بالایی است. (۳۸)

۲- عوامل رشد:

بعد از بحث در مورد سلول‌های بنیادی و منبع و تمایز آنها، عنصر دوم مورد بررسی قرار می‌گیرد. عوامل رشدی متعددی به جهت توانایی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال به سلول‌های شبه ادنتوبلاست ارزیابی شده‌اند. کاهش چشمگیر در اندازه رادیوگرافیک پالپ چمبر و افزایش پنج برابری در ضخامت پره دنتین در بیمارانی که کورتیکواستروئیدهای طولانی دریافت می‌کنند دیده شده است.

به نظر می‌رسد که استفاده از کورتیکواستروئیدها در ارتباط با افزایش فعالیت ادنتوبلاست‌های انسانی باشد. (۴۰)، مطالعات اثبات کرده‌اند که کاربرد دگزامتازون به میزان زیادی تمایز سلول‌های پالپ دندان انسان به سلول‌های شبه ادنتوبلاست را افزایش می‌دهد. (۴۱)، این مسئله به ویژه در کاربرد همزمان دگزامتازون و ویتامین D_3 مشاهده شده است. (۴۲)، به محض تغییر ترکیب عوامل رشدی، تمایز سلول‌های پالپ کاملاً تغییر پیدا می‌کند به طوری که جمعیتهای سلولی با قرار گرفتن در معرض ترکیب عوامل رشدی مختلف، قادر به بیان مارکرهای

www.SID.ir

ادنتوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها یا آدیپوسیت‌ها می‌شوند. این یافته‌ها بر اهمیت عوامل رشد در هدایت تمایز این سلول‌ها تأکید می‌کند. (۴۳)، نتایج مطالعات بر روی تأثیر عوامل رشدی به تنهایی یا در ترکیب با داروهای مختلف در تمایز سلول‌های شبه ادنتوبلاست نشان می‌دهند که یک عامل رشد به تنهایی نمی‌تواند منجر به بیشترین تمایز سلولی شود و ترکیب عوامل رشد در ارزیابیهای کلینیکی مورد نیاز است. همچنین بیان شده است که دگزامتازون و انسولین و استاتین‌ها نیز می‌توانند سبب تمایز سلولی به سمت ادنتوبلاست شوند. (۴۴)، این مطلب پیشنهاد می‌دهد که بیمارانی که استاتین مصرف می‌کنند ممکن است مشابه با بیمارانی که کورتیکو استروئید مصرف می‌کنند باریک شدگی فضای پالپ چمبر را نشان دهند (۴۰ و۴۵-۴۶)، مدتهاست که از استخوان دمنیرالیزه شده انسانی برای التیام بافتها پس از فرآیندهای جراحی، استفاده می‌شود. استخوان دمینرالیزه انسانی علاوه‌بر عوامل رشدی مناسب، داربستی را فراهم می‌کند که محیطی ایده‌آل برای تمایز و عملکرد استئوبلاست‌هاست. (۴۷)، پیرو این یافته‌ها، تحقیقهای جدید اثبات کرده‌اند که عاج دمینرالیزه شده انسانی نیز سبب پیشبرد تمایز سلول‌های شبه ادنتوبلاست می‌گردد. (۴۸)، عاج انسانی نیز حاوی انواع متعددی از پروتئین‌های غیرکلاژن مانند TGFB۱ می‌باشد. (۴۹)، یک راه آزادسازی $TGF\ B_1$ از عاج انسانی استفاده از EDTA می‌باشد. میزان آزادسازی عامل با EDTA بسیار بیشتر از درمان عاج با هیدروکسید کلسیم، هیپوکلریت سدیم، اسیدسیتریک یا MTA است. (۵۰)

۳-داربست:

و اما عنصر سوم بسیار مهم در مهندسی بافت وجود یک داربست فیزیکی است. بافتها به صورت ساختارهای سه بُعدی ارگانیزه می‌شوند و وجود داربست مناسب برای نیل به اهداف زیر ضروری می‌باشد:

* فراهم ساختن موقعیت فضایی صحیح برای قرارگیری سلول‌ها
* تنظیم تمایز، تکثیر و متابولیسم سلول‌ها (۵۱)

داربستها به انواع طبیعی و مصنوعی طبقه‌بندی می‌شوند. مثالهایی از داربستهای‌طبیعی شامل: کلاژن، گلیکوز آمینوگلیکان، عاج دمینرالیزه و فیبرین می‌باشد. (۵۲)، از جمله داربستهای مصنوعی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: پلی لاکتیک اسید، پلی گلیکولیک اسید، پلی لاکتیک کوگلیکولیک اسید، پلی اسپیلون کاپرولاکتون، هیدروکسی آپاتیت، تری کلسیم فسفات، بیوسرامیک‌ها، تیتانیوم و آلژینات یا مشتقاتی از پلی اتیلن گلیکول. (۵۳)

یک داربست مناسب باید به طور انتخابی به سلول‌ها متصل شده و آنها را دور هم جمع کند، همچنین حاوی عوامل رشد بوده و طی زمان مناسب خودبه‌خود تجزیه گردد. بنابراین یک داربست بسیار پیچیده‌تر از یک شبکه ساده جهت قرارگیری سلول‌ها است. (۵)، از نقطه نظر مصارف کلینیکی، به نظر می‌رسد پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) بسیاری از این خصوصیات را برآورده می‌سازد. پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ بوده، نسبتاً آسان آماده می‌شود، غنی از عوامل رشدی است، در طی زمان تجزیه می‌شود و یک ماتریکس فیبرین سه بُعدی را ایجاد می‌کند. (۵۴)، ترکیب داربستها با عوامل رشدی خاص یک ترکیب مهم برای بازسازی مطلوب یک سلول شبه ادنتوبلاست می‌باشد، که خود زمینه‌ای ضروری جهت تحقیق و توسعه رژنراتیو اندو به عنوان یک فرآیند کلینیکی قابل پیش‌گویی می‌باشد. (۵۵)

حتی با انتخاب منبع سلولی مناسب، عوامل رشد و داربست مناسب، مخلوط حاصله باید به طریقی از لحاظ فضایی به داخل کانال ریشه منتقل شود. مسئله چهارم انتخاب سیستم انتقال مناسب است.

تمام سلول‌های بدن جهت حفظ انتشار کافی اکسیژن و مواد غذایی باید در فاصله یک دهم میلی‌متری از عروق خونی قرار داشته باشند. (۵۶)، چنانچه سلول‌ها در تمام طول سیستم کانال ریشه تزریق شوند اکثر سلول‌ها به دلیل هیپوکسی بافتی از بین می‌روند. یک روش جایگزین تزریق مخلوط سلول-داربست-عوامل رشد در یک میلی‌متر اپیکال کانال ریشه و سپس پر کردن مابقی سیستم کانال ریشه با ترکیب داربست و عوامل رشد می‌باشد. (۵۵)، از آنجا که پالپ دندان هسته‌ای از بافت همبندی است که با یک لایه ادنتوبلاست احاطه شده، انتقال سلول‌ها و عوامل رشد درون داربست ممکن است اهمیت ویژه‌ای جهت پیشبرد ساخت عاج بدون کلسیفیکاسیون کانال ریشه باشد.

پاسخگویی به این سؤال نیازمند مطالعات بیشتری است. بعد از فراهم سازی شرایط مناسب ذکر شده جهت تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های ادنتوبلاست، مشکل اصلی تعیین هویت سلول‌های تمایز یافته است. تعیین هویت سلول‌های تمایز یافته به ادنتوبلاست آسان نیست، چرا که این سلول‌ها شبیه به استئوبلاست‌ها هستند (به جهت تولید ندول‌های مینرالیزه و بیان چندین پروتئین از جمله سیالوپروتئین عاج) با این وجود سطح سیالوپروتئین عاج در ادنتوبلاست‌ها تقریباً چهارصد برابر

Archive of SID
www.SID.ir

استئوبلاست‌هاست. (۵۷)، سنجش تنها یک یا دو خصوصیت یک سلول به طور قطعی باعث تعیین هویت آن و پاسخ قطعی به این سؤال که آیا سلول حاصل شده یک ادنتوبلاست واقعی است یا نه، نمی‌شود. (۳۶)، فنوتیپ سلول‌ها نیز در نظر گرفته می‌شود، ولی در میان ادنتوبلاست‌ها، فنوتیپ سلول‌هایی که در ناحیه اپیکال واقع شده‌اند (سنگفرشی) نسبت به سلول‌های ناحیه کرونال (ستونی بلند) متفاوت است. (۳۳)، مطالعات مولکولی، بسیاری از ژن‌هایی را که به طور اختصاصی در ادنتوبلاست‌ها بیان می‌شوند شناسایی کرده‌اند و انتظار می‌رود این آگاهی کمک کند تا مطالعات آینده شرایط لازم برای تمایز یافتن سلول‌های مزانشیمال به ادنتوبلاست‌های واقعی را مشخص کنند. (۳۶)، تعیین هویت دقیق سلول‌ها هم به مورفولوژی سلول و هم به بیان ژن‌های متعدد بستگی دارد و به منظور دقت زیاد، سلول‌هایی که هم ندول‌های مینرالیزه می‌سازند و هم سیالو پروتئین عاج را بیان کنند به عنوان شبه ادنتوبلاست در نظر گرفته می‌شوند. (۵۸)

تمایز سلول‌های پالپ دندان به سلول‌های شبه ادنتوبلاست از راههای زیر مشخص می‌گردد:

* رسوب ماتریکس معدنی با رنگ Von kossa
* رنگ آمیزی ایمنی سلول‌های پالپ دندان (۵۹)

تمایز سلول‌های پالپ دندان به سلول‌های چربی از راه زیر مشخص می‌گردد :

* تجمع واکوئول‌های چربی خنثی که با روغن Red O رنگ می‌گیرند. (۶۰)

تمایز سلول‌های پالپ دندان به بافت غضروفی از راههای زیر مشخص می‌گردد:

* ترشح پروتئوگلیکان‌های مخصوص غضروف که با آلکالین آبی رنگ می‌گیرند.
* رنگ آمیزی ایمنی برای کلاژن تایپ II . (۶۱)

خلاصه تحقیقهای رژنراتیو اندودنتیک:

مطالعات بسیاری روشهای کشت سلولی را جهت شناسایی عوامل رشد کلیدی تنظیم کننده تمایز سلول‌های شبه ادنتوبلاست به کار برده‌اند. (۶۲-۶۶)، اما مطالعات بیشتری بر روی مدل‌های حیوانی برای رژنراسیون بافت پالپی مورد نیاز است. در یک مطالعه نوک ریشه انسانی پر شده با ترکیبی از سلول‌های بنیادی انسان- عوامل رشد و داربست را در بدن موشهای تضعیف شده ایمنی قرار دادند. استفاده از سلول‌های انسانی در موش نشان داد که سلول‌های شبه ادنتوبلاست شکل گرفته، منشا انسانی دارند. (۶۷)، تفاوتهای کلیدی ری واسکولاریزاسیون با مهندسی بافت (که تمرکزش بر روی انتقال سلول‌ها – عوامل رشد و داربست می‌باشد) در این است که ری واسکولاریزاسیون بر ایجاد خونریزی درون فضای خالی کانال ریشه تمرکز می‌کند.

نزدیک به پنجاه سال پیش، Nygaard Østby (۶۸)توانایی بازسازی بافت پالپ در سیستم کانال ریشه را ارزیابی کرد. روش او بر اساس اهمیت لخته خون در ترمیم زخم استوار بود. او نه بیمار ۲۱ – ۴۲ ساله با ۱۷ دندان را مورد بررسی قرار داد. بعد از تهیه حفره دسترسی و خارج کردن بافت پالپ، فایل جهت ایجاد خونریزی از اپکس رد شده و کانال‌ها با خمیر Kloroperka و مخلوط گوتا پرکا پر شدند. در دندانها با پالپ نکروز همانند دندانهای با پالپ زنده عمل شد با این تفاوت که بعد از شست‌وشوی کانال، درمان بین جلسات به وسیله سولفاتیازول و فرمالدئید ۴٪ انجام گرفت. سپس دندانها خارج شده و مورد بررسی بافت شناسی قرار گرفتند، که در این یافته‌ها کلسیفیکاسیون فضای کانال گزارش شد. یک ماه پس از درمان، بافت پریودنتال ترمیم یافته بود. ده ماه پس از درمان، استخوان پری اپیکال شکل گرفته بود. لخته خونی در کانال ریشه به تدریج به وسیله بافت گرانولیشن و سپس بافت همبندی فیبروز جایگزین شد. هیچ عاج تازه شکل گرفته‌ای مشاهده نشد.

اگرچه بافت تازه شکل گرفته بر روی برخی دیواره‌های عاجی مشهود بود اما به نظر می‌رسد که این بافت سمان باشد و نه عاج تازه شکل گرفته. امروزه مطالعات بافت شناسی جدید رسوب سمان را تأیید می‌کنند. (۳۸، ۶۷و ۶۹-۷۰)، میزان گسترش به طرف داخل این بافت تازه شکل گرفته در اکثر موارد به سه میلی‌متر اپیکال سیستم کانال ریشه محدود می‌باشد.

ملاحظات لازم جهت درمان ری واسکولاریزیشن

در هنگام درمان ری واسکولاریزیشن لازم است چند نکته در نظر گرفته شود. اولین نکته انتخاب مورد می‌باشد. این درمان باید برای دندان دائمی با ریشه تکامل نیافته که پاسخ منفی به تست‌های پالپی می‌دهد، در نظر گرفته شود. (۷۱)، اگرچه هدف نهایی این درمان، رژنریشن بافت پالپ در یک دندان دائمی با اپکس بسته می‌باشد، اما باید دانست که پروتکول‌های ری واسکولاریزیشن فعلی، برای این موارد دشوارتر (اپکس بسته) هنوز به اندازه کافی تکامل نیافته است. نکته دیگر آنکه فرم رضایت‌نامه آگاهانه از بیمار باید تهیه شود که شامل تعداد جلسات درمان (حداقل دو جلسه) ، احتمال عوارض جانبی (مانند

www.SID.ir
Archive of SID

احتمال تغییر رنگ تاج توسط ماینوسایکلین) (۷۲)، احتمال عدم پاسخ به درمان و بیان کردن درمانهای جایگزین می‌باشد. (۷۳) تغییر رنگ کلینیکی تاج در بالای مارژین لثه به دلیل آغشته شدن پالپ چامبر به ماینوسایکلین می‌باشد. این مشکل را می‌توان به کمک سیستم انتقال دارو به زیر CEJ به حداقل رساند. (۷۴)، اگر این تغییر رنگ تاج رخ داد، می‌توان به وسیله روش Walking bleaching با سدیم پربورات، آن را کاهش داد یا برطرف کرد. (۷۵)، درمان جایگزین شامل اپکسیفیکاسیون با MTA می‌باشد. (۷۶)، در جلسه اول پس از جمع آوری اطلاعات بالینی و قطعی شدن تشخیصهای پالپی و پری اپیکال، درمانهای جایگزین، خطرات و فواید بالقوه آنها را باید برای بیمار و والدین او شرح داد.

مراحل بالینی درمان ری واسکولاریزیشن

پس از گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه، دندان بی حس شده، ایزوله می‌گردد و حفره دسترسی تهیه می‌شود. حداقل آماده سازی کانال باید انجام گردد اما استفاده از یک فایل کوچک جهت انجام عملیات اکتشافی (Scout) بر روی سیستم کانال ریشه و تعیین طول کارکرد ضروری است. کانال ریشه به صورت آهسته با بیست میلی‌لیتر محلول هیپوکلریت ۵٪ و به دنبال آن بیست میلی‌لیتر کلرهگزیدین ۲٪ -۱۲٪ شست و شو داده می‌شود. از آنجایی که ضدعفونی کانال به میزان قابل ملاحظه‌ای بر پایه شست و شوی شیمیایی می‌باشد، سر سوزن باید در یک سوم اپیکال قرار گرفته و شست‌وشو با استفاده از سرسوزنهای با انتهای بسته و Side-vent و با سرعت آهسته جهت پیشگیری از خروج هر گونه ماده محرک از اپکس باز، انجام گیرد. پس از آن سیستم کانال با استفاده از کُن کاغذی استریل خشک شده و مواد آنتی میکروبیال به داخل فضای کانال وارد می‌شود.

محققان از داروهای متنوعی جهت ضدعفونی کردن فضای کانال استفاده کرده‌اند که شامل خمیر آنتی بیوتیک سه گانه (مخلوط ۱:۱:۱ سیپروفلوکساسین/ مترونیدازول /ماینوسایکلین)، کلسیم هیدروکساید به تنهایی یا در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها و فرموکروزول می‌باشد. (۷۷-۷۸)، خمیر آنتی بیوتیک سه گانه این مزیت را دارد که یک ترکیب آنتی بیوتیکی بسیار کارآمد در برابر میکروارگانیسم‌های دندانی می‌باشد و کارایی آن توسط چند مطالعه حمایت شده است. اما این ترکیب توسط FDA حمایت نشده است و توان تغییر رنگ تاج توسط ماینوسایکلین را هم دارد. کلسیم هیدروکساید ماده جایگزینی است که به طور وسیع در دسترس بوده و مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما می‌تواند برای سلول‌های بنیادی سیتوتوکسیک باشد. با این حال خمیر آنتی‌بیوتیک سه گانه نسبت به کلسیم هیدروکساید و فرموکروزول کمتر در دندانپزشکی استفاده شده است و نیازمند تحقیقهای بیشتری است. Hoshino و همکاران (۷۷) کارایی ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها (به ویژه ترکیب سیپروفلوکساسین/ مترونیدازول و مینوسایکلین) در حذف باکتری‌ها از دیواره‌های عاجی عفونی را ثابت کردند. خمیر آنتی بیوتیک سه گانه با حذف باکتری‌ها از فضای کانال دندانهای نکروزه با اپکس ناکامل، محیط مطلوبی برای رشد عروق و سلول‌های بنیادی به طرف داخل کانال فراهم می‌کند. کارایی خمیر آنتی بیوتیک سه گانه در یک مطالعه بر روی سگها بررسی شد و کاهش ده هزار برابری باکتری‌های زنده گزارش شد. این مطالعه از کارایی خمیر سه گانه جهت ضدعفونی دندانهای نابالغ مبتلا به پریودنتیت اپیکال حمایت می‌کند. (۷۹)، به طور کلی بهترین شواهد در دسترس استفاده از خمیر آنتی بیوتیک سه گانه یا کلسیم هیدروکساید را تأیید می‌کنند.

علاوه بر اهمیت نوع داروی داخل کانال محل قرارگیری دارو نیز حائز اهمیت است. اگر محل قرارگیری کلسیم‌هیدروکساید محدود به نیمه کرونال ریشه باشد، افزایش در ضخامت دیواره‌های کانال ۵۵٪ می‌باشد، در صورتی که اگر محل قرارگیری کلسیم هیدروکساید محدود به نیمه اپیکال کانال باشد افزایش ضخامت دیواره‌ها ۳٪ خواهد بود. این مسئله احتمالاً به این دلیل است که کلسیم هیدروکساید باقیمانده یک واکنش سیتوتوکسیک با سلول‌های بنیادی ایجاد می‌نماید. مطالعات نشان داده‌اند که حداقل زمان مورد نیاز برای قضاوت در مورد شواهد رادیوگرافیک تکامل ریشه یک دوره ۱۲ - ۱۸ ماهه می‌باشد. (۸۰) پس از قراردهی داروی ضدعفونی‌کننده، دندان با یک اسفنج استریل و یک ماده پرکردگی موقت (مثل Cavit) سیل می‌گردد و بیمار بعد از سه تا چهار هفته مرخص می‌گردد.

در جلسه دوم، بیمار برای بررسی وجود هر گونه علائم عفونتهای حاد (مثل تورم، درد، سینوس ترکت و ...) که در جلسه اول احتمالاً وجود داشته، ارزیابی می‌شود. درمان آنتی میکروبیال در صورتی که مشکل رفع نشده باشد، مجدداً تکرار می‌گردد. در بیشتر موارد، علائم حاد برطرف می‌شوند. از آنجا که خونریزی مورد نیاز ری واسکولاریزیشن در این جلسه القا می‌شود، دندان نباید به وسیله محلول بی حسی حاوی ماده رگ فشار بی حس گردد. می‌توان از مپی واکائین ۳٪ استفاده کرد که قدرت ایجاد خونریزی در داخل کانال ریشه را تسهیل می‌کند.

www.SID.ir

به دنبال ایزوله کردن و تهیه مجدد حفره دسترسی تاجی، دندان باید به طور آهسته و پیوسته با بیست میلی‌لیتر محلول هیپوکلریت سدیم ۵٪ شست‌وشو داده شود و در صورت امکان این کار همراه با متلاطم کردن ملایم با یک فایل دستی جهت خارج سازی داروی آنتی میکروبیال انجام شود. پس از خشک کردن کانال با کن کاغذی استریل، یک فایل چند میلی‌متر ورای سوراخ اپیکال قرار داده می‌شود و بافت اپیکال باز می‌گردد تا خونریزی ایجاد شده سه میلی‌متر آپیکالی‌تر از CEJ قرار گیرد. یک قطعه کوچک پلاگ کلاژن ممکن است درون کانال ریشه قرار داده شود تا به عنوان ماتریکس قابل جذب جهت محدود کردن قراردهی MTA عمل نماید. در حدود سه میلی‌متر MTA قرار داده و به دنبال آن رستوریشن هم قرار داده می‌شود.

در بیشتر موارد، یک لخته خونی درون کانال شکل می‌گیرد. شکل‌گیری لخته خونی احتمالاً یک داربست پروتئینی را ایجاد می‌کند که رشد به طرف داخل بافت را به صورت سه بُعدی فراهم می‌کند. (۶۸)، تقریباً تمامی گزارشهای موجود به ادامه ضخیم شدن دیواره‌های ریشه و به دنبال آن بسته شدن اپکس اشاره دارند. (۸۱)، باید دانست که ضخیم شدگی دیواره‌های عاجی مشاهده شده در رادیوگرافی، الزاماً نشان دهنده شکل‌گیری عاج نمی‌باشد چرا که بررسیهای بافت شناسی در این موارد کلینیکی انجام نشده است. (۸۲)، بر اساس نتایج بافت شناسی، افزایش ضخامت دیواره‌های ریشه به دلیل رشد به طرف داخل سمان، استخوان یا یک ماده شبه عاج است. (۱۱، ۸۳)، همان طور که ذکر شد یک دوره ۱۲ – ۱۸ ماهه حداقل زمان ممکن جهت انجام معاینه کلینیکی و ارزیابی رادیوگرافیک پیشرفت تکاملی ریشه می‌باشد.

ارزیابی کلینیکی نتایج درمان

هدف از درمان ریشه حفظ و بازگرداندن سلامت بافتهای اطراف ریشه می‌باشد. (۱)، اهداف درمان ری واسکولاریزیشن فراتر از اهداف درمان ریشه می‌باشد. هدف دیگر آن بازیابی بافت زنده و فانکشنالی است که قادر به تکمیل ریشه در موارد دندانهای دائمی نابالغ می‌باشد. (۸۴)، موفقیت درمان ری واسکولاریزیشن بر اساس حضور شواهد رادیوگرافیک و بالینی مبنی بر سلامت بافتهای اطراف ریشه و وجود پالپ زنده در فضای کانال است. شواهد رادیوگرافیک عملکرد بافت‌پالپی (یا بافت شبه پالپ) شامل ادامه رشد ریشه، هم در طول و هم در ضخامت دیواره‌ها می‌باشد. سایر معیارها شامل حضور بافت زنده در فضای کانال، تأیید خونرسانی توسط لیزر داپلر فلومتری، تست‌های پالپی از جمله گرما، سرما، EPT و عدم حضور علائم بالینی می‌باشد. (۴)، مقالات چاپ شده در مورد درمان ری واسکولاریزیشن، افزایش ضخامت دیواره‌های عاجی را تنها محدود به یک سوم میانی و اپیکال ریشه بیان کرده‌اند. هیچ‌گونه شواهدی مبنی بر افزایش ضخامت ریشه در ناحیه سرویکال (ناحیه‌ای که مستعد شکستگی است) وجود ندارد. (۸۰)، مطالعات کلینیکی در آینده باید بر گسترش ری واسکولاریزیشن به ناحیه سرویکال، افزایش استحکام این ناحیه و کاهش خطر شکستگی ریشه متمرکز شوند.

پس از مرور روشهای به کار رفته جهت ری واسکولاریزیشن تأکید بر فواید و محدودیتهای ری واسکولاریزیشن در مقایسه با سایر روشهای درمانی دندانهای نابالغ با پالپ نکروزه ضروری به نظر می‌رسد. درمان ریشه دندانهای نابالغ با مشکلاتی روبرو است. از آنجا که اپکس دندانها کاملاً تکامل نیافته و به شکل لوله تفنگی است پاکسازی و شکل دهی بخش اپیکال کانال دشوار است. همچنین دیواره‌های نازک و شکننده عاجی حین آماده‌سازی یا آبچوریشن مستعد شکستن می‌باشند. به علاوه، اپکس باز خطر گسترش مواد پرکننده ریشه به بافتهای پری اپیکال را افزایش می‌دهد. یک دندان نابالغ با اپکس باز به روش سنتی با روش اپکسیفیکاسیون درمان می‌شود که نیازمند درمان طولانی مدت با کلسیم هیدروکساید جهت شکل گیری یک سد سخت اپیکال می‌باشد. (۸۵)، از عیوب درمان اپکسیفیکاسیون سنتی استفاده بلند مدت از کلسیم هیدروکساید است که استحکام ریشه را کاهش می‌دهد. دلیل اصلی از دست رفتن دندانها به دنبال اپکسیفیکاسیون، شکستن ریشه است. (۸۶– ۸۸)، ظهور اپکسیفیکاسیون یک مرحله‌ای با ایجاد سد مصنوعی توسط MTA تعداد جلسات درمان و زمان درمان را کاهش داده است. اما اپکسیفیکاسیون یک مرحله‌ای منجر به تکامل بیشتر ریشه نمی‌شود. (۸۹،۶–۹۱)

یک مزیت اولیه فرآیندهای ری واسکولاریزیشن افزایش بیشتر طول ریشه و ضخامت دیواره‌های عاجی می‌باشد. (۸۴)

تا به امروز هیچ کارآزمایی بالینی در مورد ری واسکولاریزیشن به چاپ نرسیده است. اگرچه گزارش موارد، شواهد قطعی برای حمایت از یک درمان مشخص را ارائه نمی‌دهند، اما نسبت به مطالعات پره کلینیکال این مزیت را دارند که بر روی بیماران واقعی انجام شده‌اند، بنابر این سطح اعتبار بالاتری دارند. (۹۲) تقریباً تمام موارد گزارش شده بیماران ۸ – ۱۸ سال با دندانهای دارای اپکس نابالغ بودند. سن می‌تواند یک عامل مهم باشد و

www.SID.ir

برخی مطالعات بیان داشته‌اند که در بیماران جوانتر قابلیت ترمیم بالاتر است (۹۳) و توان رژنراتیو سلول‌های بنیادی نیز بیشتر است. (۹۴)، علاوه بر این، قطر بزرگ اپکس نابالغ سبب تسریع رشد بافت گرانولیشن به داخل فضای کانال می‌شود و می‌تواند یک منبع غنی از سلول‌های بنیادی مزانشیمال پاپیلای اپیکال (SCAP) را فراهم کند. با این حال شواهد قویتری برای قضاوت در مورد درمان مؤثرتر لازم می‌باشد.

REFERENCES

1. Cohen S, Burns RC, Hargreaves KM, Berman LH. Pathways of the pulp. 9th ed. China: Elsevier Mosby; 2006, 18.
2. Khademi A, Shadmehr E, Ajami M, Rismanchian M, Razavi SM. Histologic and histomorphometric assessment of implants and periapical tissues when placed in the sockets of extracted teeth, teeth with periapical lesions and healed lesions: A canine study. J Oral Implantol. 2013 Dec; 39(6): 709-13.
3. Hu B, Nadiri A, Kuchler-Bopp S, Perrin-Schmitt F, Peters H, Lesot H. Tissue engineering of tooth crown, root, and periodontium. Tissue Engin. 2006 Aug;12(8):2069-75.
4. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: A review of current status and a call for action. J of Endod. 2007 Apr;33(4):377-90.
5. Lanza R, Langer R, Vacanti JP. Principles of tissue engineering. 3rd ed. United States of America: Academic press; 2011, 377-78.
6. Witherspoon D, Ham K. One-visit apexification: Technique for inducing root-end barrier formation in apical closures. Prac Proced & Aesth Dent. 2001Aug ;13(6):455.
7. Shah N, Logani A, Bhaskar U, Aggarwal V. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogensis in infected, nonvital, immature teeth: A pilot clinical study. J of Endod. 2008 Aug;34(8):919-25.
8. Weisleder R, Benitez CR. Maturogenesis: Is It a New Concept? J of Endod. 2003 Nov;29(11):776-8.
9. Huang GT-J, Lin LM. Letter to the editor: Comments on the use of the term "revascularization" to describe. J of Endod. 2008 May;34(5):511.
10. Rankow HJ, Krasner PR. Endodontic applications of guided tissue regeneration in endodontic surgery. J of Endod. 1996 Jan;22(1):34-43.
11. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT-J. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. J of Endod. 2010 Jan;36(1):56-63.
12. Hermann B. On the reaction of the dental pulp to vital amputation and calxyl capping. Deutsche zahnärztliche Zeitschrift. 1952 Dec;7(24):1446.
13. Nygaard , Östby B, Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. Europ J of Oral Sci. 1971June;79(3):333-49.
14. Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Guided bone regeneration in implant dentistry, 1st ed, United States of America: Quintessence Pub Co; 1994, 114.
15. Dowell P, Moran J ,Quteish D. Guided tissue regeneration. Br Dent J. 1991 Sept;171(5):125-7.
16. Block MS, Cervini D, Chang A, Gottsegen GB. Anterior maxillary advancement using tooth-supported distraction osteogenesis. J of Oral and Maxillofac Surg. 1995 May; 53 (5):561-5.
17. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet of rich plasma on bone regeneration in dentistry: A systematic review. Clin Oral Impl Res. 2008 Jun;19(6):539-45.
18. Nakahara T. A review of new developments in tissue engineering therapy for periodontitis. Dent Clin of North Am. 2006 Apr;50(2):265.
19. Kusumoto K, Bessho K, Fujimura K, Konishi Y, Ogawa Y, Iizuka T. Self-regenerating bone implant: ectopic osteoinduction following intramuscular implantation of a combination of rhBMP-2, atelopeptide type I collagen and porous hydroxyapatite. J of Cranio Maxillo Surg. 1996 Dec; 24(6):360-5.
20. Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, Kitamura M, Okada H. Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. J of Dent Res. 2001 Dec;80(12):2075-9.
21. Huang GT. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: Current progress. Reg Med. 2009 Sept; 4(5): 697-707.
22. Guo W, He Y, Zhang X, Lu W, Wang C, Yu H, et al. The use of dentin matrix scaffold and dental follicle cells for dentin regeneration. Biomat. 2009 Dec;30(35):6708-23.
23. Huang GT-J, Yamaza T, Shea LD, Djouad F, Kuhn NZ, Tuan RS, et al. Stem/progenitor cell–mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. Tissue Engin Part A. 2010 Feb;16(2):605-15.

Archive of SID

www.SID.ir

24. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem cells. 2001May ;19(3):193-204.
25. Hu B, Unda F, Bopp-Kuchler S, Jimenez L, Wang X, Haikel Y, et al. Bone marrow cells can give rise to ameloblast-like cells. J of Dent Res. 2006 May;85(5):416-21.
26. Nakahara T, Ide Y. Tooth regeneration: Implications for the use of bioengineered organs in first-wave organ replacement. Human cell. 2007 Aug;20(3):63-70.
27. Morsczeck C, Götz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kühn U, Möhl C, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. Matrix Biology. 2005 Apr; 24 (2):155-65.
28. Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. 8th ed. China: Mosby; 2007, 56-7.
29. Huang GT-J, Shagramanova K, Chan SW. Formation of odontoblast-like cells from cultured human dental pulp cells on dentin in vitro. J of Endod. 2006 Nov;32(11):1066-73.
30. Shanthly N, Aruva M, Zhang K, Mathew B, Thakur M. Stem cells: A regenerative pharmaceutical. The Quarterly J of Nuc Med and Molec Imag. 2006 Sept;50(3):205-16.
31. Eisenberg LM, Eisenberg CA. Stem cell plasticity, cell fusion, and transdifferentiation. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews 2003 Aug;69(3):209-18.
32. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proceed of the Nat Acad of Sci. 2000 Dec; 97(25): 13625-30.
33. Gonçalves SB, Dong Z, Bramante CM, Holland GR, Smith AJ, Nör JE. Tooth slice–based models for the study of human dental pulp angiogenesis. J of Endod. 2007 Jul;33(7): 811-4.
34. Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: Literature review. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2008 Sept;14(3):249-58.
35. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. Plas & Reconst Surg. 2004 Nov;114(6):1502-8.
36. Huang G-J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. Those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. J of Dent Res. 2009 Sept;88(9):792-806.
37. Butler WT, Ritchie H. The nature and functional significance of dentin extracellular matrix proteins. The Int J of Dev Biol. 1995 Feb;39(1):169.
38. Narayanan K, Srinivas R, Ramachandran A, Hao J, Quinn B, George A. Differentiation of embryonic mesenchymal cells to odontoblast-like cells by overexpression of dentin matrix protein 1. Proceed of the Nat Acad of Sci. 2001 Apr; 98(8):4516-21.
39. Couble M-L, Farges J-C, Bleicher F, Perrat-Mabillon B, Boudeulle M, Magloire H. Odontoblast differentiation of human dental pulp cells in explant cultures. Calcified Tissue Inter. 2000 Feb;66(2):129-38.
40. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher L, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J of Dent Res. 2002 Aug;81(8):531-5.
41. Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, Stukart-Parsons GC, SM GM, Pereira LV, et al. Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers. Cells Tissues Organs. 2007April;184(3-4):105-16.
42. Näsström K. Dentin formation after corticosteroid treatment. A clinical study and an experimental study on rats. Swedish Dent J Suppl. 1996;115:1-45.
43. Alliot-Licht B, Bluteau G, Magne D, Lopez-Cazaux S, Lieubeau B, Daculsi G, et al. Dexamethasone stimulates differentiation of odontoblast-like cells in human dental pulp cultures. Cell and Tissue Res. 2005 Sept; 321(3):391-400.
44. Sun Z, Fang D, Wu X ,Ritchie H, Begue-Kirn C, Wataha J, et al. Expression of dentin sialoprotein (DSP) and other molecular determinants by a new cell line from dental papillae, MDPC-23. Connect Tissue Res. 1998;37(3-4): 251-61.
45. Zhang W, Walboomers XF, Shi S, Fan M, Jansen JA. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. Tissue Engineer. 2006 Oct;12(10):2813-23.
46. Varalakshmi PR, Kavitha M, Govindan R, Narasimhan S. Effect of Statins with α-Tricalcium Phosphate on Proliferation, Differentiation, and Mineralization of Human Dental Pulp Cells. J of Endod. 2013 June;39(6):806-12.
47. Näsström K, Forsberg B, Petersson A, Westesson P-L. Narrowing of the dental pulp chamber in patients with renal diseases. Oral Surg, Oral Med, Oral Path. 1985 Mar; 59(3): 242-6.
48. Shadmehr E, Khademi A. Effect of Simvastatin on kinetics of osteoprotegrin/receptor activator nuclear kappa B ligand mRNA expression in periapical lesions. Inter Endod J. 2013 Nov;46(11):1077-82.
49. Liu Y, Ahmad S, Shu XZ, Sanders RK, Kopesec SA, Prestwich GD. Accelerated repair of cortical bone defects using a synthetic extracellular matrix to deliver human demineralized bone matrix. J of Orthop Res. 2006 Jul; 24(7): 1454-62.
50. Lianjia Y, Yuhao G, White FH. Bovine bone morphogenetic protein-induced dentinogenesis. Clin Orthop and Related Res. 1993 Oct;295:305-12.
51. Smith A, Matthews J, Hall R. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) in dentine matrix. Ligand activation

www.SID.ir
Archive of SID

and receptor expression. Europ J of Oral Sci. 1998 Jan; 106 Supl 1: 179.
52. Chogle SM, Goodis HE. Regenerative Endodontics, An issue of dental clinics. 3rd ed. United States of America: Elsevier Health Sciences; 2012, 531.
53. Yang S, Leong K-F, Du Z, Chua C-K. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. Tissue Engin. 2001 Dec;7(6):679-89.
54. Young CS, Terada S, Vacanti JP, Honda M, Bartlett JD, Yelick PC. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. J of Dent Res. 2002 Oct; 81 (10):695-700.
55. Ma PX, Elisseeff J. Scaffolding in tissue engineering. 1st ed. United States of America: CRC press; 2006, 111.
56. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata K-I, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: Tissue-engineered bone regeneration. Tissue Engin. 2004 May-Jun;10(5-6):955-64.
57. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. J of Endod. 2005 Oct;31(10):711-8.
58. Begue-Kirn C, Smith A, Loriot M, Kupferle C, Ruch J, Lesot H. Comparative analysis of TGF beta s, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and in vitro-induced odontoblast differentiation. The Int J of Dev Biol. 1994 Sept;38(3):405.
59. Tziafas D, Alvanou A, Papadimitriou S, Gasic J, Komnenou A. Effects of recombinant basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-II and transforming growth factor-< i> β</i>< sub> 1</sub> on dog dental pulp cells in vivo. Arch of Oral Biol. 1998 Jun;43(6):431-44.
60. Lesot H, Smith A, Tziafas D, Begue-Kirn C, Cassidy N, Ruch J. Biologically active molecules and dental tissue repair: A comparative review of reactionary and reparative dentinogenesis with the induction of odontoblast differentiation in vitro (Review Paper). Cells and Mater. 1994 Apr;4(3):199-218.
61. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-β1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, and Endod. 2006 Jun;101(6):724-9.
62. Arany S, Koyota S, Sugiyama T. Nerve growth factor promotes differentiation of odontoblast like cells .J of Cell Biochem. 2009 Mar;106(4):539-45.
63. Östby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy an experimental histologic study. Acta Odontol. 1961 Dec;19(3-4):323-53.
64. Seo B-M, Miura M, Gronthos S, Mark Bartold P, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. The Lancet. 2004 Jul; 364(9429):149-55.
65. Shi S, Bartold P, Miura M, Seo B-M, Robey PG, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. Orthod & Craniofac Res. 2005 Aug;8(3):191-9.
66. Liu Y, Zheng Y, Ding G, Fang D, Zhang C, Bartold PM, et al. Periodontal ligament stem cell mediated treatment for periodontitis in miniature swine. Stem Cells. 2008 Apr; 26 (4):1065-73.
67. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: A pilot study. J of Endod. 2008 Feb;34(2):166-71.
68. Hoshino E, Kurihara Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, et al. In vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. Inter Endod J. 1996 Mar;29(2):125-30.
69. Sato I, Ando Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. Inter Endod J. 1996 Mar; 29(2):118-24.
70. Windley III W, Teixeira F, Levin L, Sigurdsson A, Trope M. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. J of Endod. 2005 Jun;31(6):439-43.
71. Ham JW, Patterson SS, Mitchell DF. Induced apical closure of immature pulpless teeth in monkeys. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol. 1972 Mar;33(3):438-49.
72. Ballesio I, Marchetti E, Mummolo S, Marzo G. Radiographic appearance of apical closure in apexification: follow-up after 7-13 years. European J of Paediat Dent. 2006 Mar;7(1):29.
73. Cvek M, Sundström B. Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. V. Histologic appearance of roentgenographically demonstrable apical closure of immature roots. Odontologisk Rev. 1974; 25(4):379-91.
74. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. J of Endod. 2009 Oct; 35(10): 1343-9.
75. Frank AL. Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. J of The Am Dent Asso. 1966 Jan;72(1):87-93.
76. Rosenberg B, Murray PE, Namerow K. The effect of calcium hydroxide root filling on dentin fracture strength. Dent Traumatol. 2007 Feb;23(1):26-9.
77.Andreasen JO, Munksgaard EC, Bakland LK. Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after

Archive of SID
www.SID.ir

filling with calcium hydroxide or MTA. Dent Traumatol. 2006 Jun;22(3):154-6.
78. Barekatain B, Hasheminia SM, Shadmehr E, Attary Z. The effect of calcium hydroxide placement on pH and calcium concentration in periapical environment: An in vitro study. Indian J of Dent Res. 2012 Mar-Apr;23(2):226.
79. Shabahang S, Torabinejad M. Treatment of teeth with open apices using mineral trioxide aggregate. Pract Period and Aesthet Dent. 2000 Apr;12(3):315-20.
80. Harbert H. One-step apexification without calcium hydroxide. J of Endod. 1996 Dec;22(12):690-2.
81. Shadmehr E, Farhad AR. Clinical management of dens invaginatus type 3: A Case Report. Iranian Endod J. 2011 Summer;6(3):129.
82. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: New Treatment Protocol ? J of Endod. 2004 Apr;30(4):196-200.
83. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: Case report and review of the literature. Pediat Dent. 2007 Jan-Feb;29(1):47-50.
84. Amler M. The age factor in human extraction wound healing. J of Oral Surg. 1977 Mar;35(3):193.
85. D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA. Age related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. J of Bone and Mineral Res. 1999 Jul;14(7):1115-22.
86. Chueh L-H, Ho Y-C, Kuo T-C, Lai W-H, Chen Y, Chiang C-P. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. J of Endod. 2009 Feb;35(2):160.
87. Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC. Ingle's endodontics 6th ed. United States of America: BC Decker; 2008, 342-5.
88. Jung I-Y, Lee S-J, Hargreaves KM. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. J of Endod. 2008 Jul;34(7):876-87.
89. Law AS. Considerations for regeneration procedures. J of Endod. 2013 Mar;39(3):S44-S56.
90. Garcia Godoy F, Murray PE. Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. Dent Traumatol. 2012 Feb;28(1):33-41.
91. Felippe W, Felippe M, Rocha M. The effect of mineral trioxide aggregate on the apexification and periapical healing of teeth with incomplete root formation. Inter Endod J. 2006 Jan;39(1):2-9.
92. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. Pediat Dent. 2007Jan-Feb;29(1):47-50.
93. Amler M. The age factor in human extraction wound healing. J of Oral Surg. 1977Mar;35(3):193-7.
94. D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA. Age related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. J of Bone and Mineral Res. 1999Jul;14(7):1115-22.

Archive of SID

www.SID.ir