

Regenerative endodontic treatment on necrotized mature tooth with or without periapical abnormality: Literature review

Perawatan endodontik regeneratif pada gigi matur nekrosis dengan atau tanpa kelainan periapikal: Kajian pustaka

¹Yonathan, ²Wahyuni Suci Dwiandhany

¹PPDGS Konservasi Gigi

²Departemen Konservasi Gigi

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

E-mail: Riapas_28@yahoo.com

ABSTRACT

Problem and objective: Recently, the regenerative endodontic treatment gaining an advance improvement. Regenerative endodontic commonly used to treat immature permanent teeth with or without necrotic pulp and or apical periodontitis. Also, in a necrotized mature tooth with or without periapical pathosis. The advantages of regenerative endodontic treatment are maintaining the pulp tissue vascular functions, retained the vital tissues residue with immune system mechanism as a self-defense, growing new tissues on the periapical areas into the root canals and forming a pulp-like tissue. The triage of regenerative endodontic consists of stem cell, scaffold, and growth factor. This article will discuss about various regenerative endodontic technique on necrotized mature teeth. **Conclusion:** Regenerative endodontic treatment can be used on the necrotized mature teeth with or without periapical pathosis.

Keywords: stem cell, scaffold, growth factor, necrotized mature teeth, regenerative endodontic

ABSTRAK

Masalah dan tujuan: Perawatan endodontik regeneratif dewasa ini berkembang sangat pesat. Endodontik regeneratif biasanya digunakan untuk perawatan gigi-geligi imatur permanen dengan atau tanpa pulpa nekrotik dan atau periodontitis apikal. Selain pada gigi imatur, perawatan ini dapat dilakukan pada gigi matur nekrosis yang mengalami kelainan periapikal ataupun tidak. Keuntungan perawatan endodontik regeneratif adalah mempertahankan fungsi vaskularisasi jaringan pulpa, mempertahankan jaringan vital yang tersisa dengan mekanisme sistem imun sebagai perlindungan diri, pertumbuhan jaringan baru dari area periapikal ke dalam saluran akar dan pembentukan jaringan menyerupai pulpa. Triad endodontik regeneratif meliputi *stem cell*, *scaffold* dan *growth factor*. Artikel ini membahas mengenai macam-macam teknik perawatan endodontik regeneratif pada gigi matur nekrosis. **Simpulan:** Perawatan endodontik regeneratif dapat dilakukan pada gigi matur nekrotik dengan atau tanpa kelainan periapikal.

Kata Kunci: *stem cell*, *scaffold*, *growth factor*, gigi matur nekrosis, endodontik regeneratif

PENDAHULUAN

Secara tradisional, gigi matur nekrosis dengan atau tanpa kelainan periapikal dirawat dengan terapi saluran akar nonbedah, yang meliputi *debridement* kemomekanis, medikasi intrakanal, dan pengisian saluran akar.¹ Penyakit pulpa dan periapikal, yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti karies gigi atau trauma, adalah penyakit rongga mulut yang paling sering terjadi. Gigi-geligi permanen matur pada gigi matur nekrosis dengan atau tanpa kelainan periapikal bisa berhasil dirawat dengan perawatan endodontik konvensional. Baru-baru ini, *regenerative endodontic procedure* (REP) telah berhasil digunakan untuk mengobati gigi matur nekrosis dengan atau tanpa kelainan periapikal. REP juga berhasil menghilangkan tanda-tanda atau gejala klinis dan menyembuhkan

periodontitis apikal. Perbedaan antara terapi saluran akar nonbedah dan REP adalah saluran akar yang telah didesinfeksi, diisi dengan bahan asing nonvital dan biokompatibel untuk terapi awal formasi jaringan vital pada terapi selanjutnya.²

Endodontik regeneratif didefinisikan sebagai prosedur biologis yang dirancang untuk mengganti struktur fisiologis gigi yang rusak, termasuk dentin dan struktur akar, dan kompleks pulpa-dentin. Menurut tujuan utama dari REP, diyakini bahwa REP memiliki potensi untuk digunakan mengobati gigi permanen dewasa manusia dengan pulpa nekrotik terinfeksi atau tidak terinfeksi dan pemecahan masalah periodontitis apikal.

Tujuan artikel kajian pustaka ini adalah untuk menyajikan potensi menggunakan REP untuk gigi

permanen matur nekrosis dengan atau tanpa kelainan periapikal dalam hal menghilangkan tanda-tanda/gejala klinis dan penyembuhan periodontitis apikal.^{1,2}

TINJAUAN PUSTAKA

Tindakan REP sekarang ini digunakan untuk mengobati gigi nekrosis dengan atau tanpa kelainan periapikal. REP telah terbukti dapat menghilangkan tanda-tanda atau gejala klinis dan menyembuhkan periodontitis apikal. Selain itu, penebalan dinding saluran dan atau perkembangan akar telah ditunjukkan dalam beberapa kasus. Peningkatan tebal dinding saluran dan atau perkembangan akar adalah tujuan sekunder dalam perawatan ini. Karena itu, dapat dinyatakan bahwa tujuan utama dari REP adalah mirip dengan terapi saluran akar nonbedah.³⁻⁵

Jaringan yang dihasilkan pada saluran akar gigi matur nekrosis dengan atau tanpa kelainan periapikal setelah REP adalah *cementum-like tissue*, *bone-like tissue*, *periodontal ligamen-like tissue*; pembuluh darah; dan serabut saraf. Meskipun jaringan ini bukan jaringan pulpa asli, jaringan ini merupakan jaringan penting yang berasal dari host sendiri, yang diwarisi dengan mekanisme pertahanan kekebalan tubuh untuk melindungi diri dari bahan asing. Oleh karena itu, REP mampu mengembalikan vitalitas jaringan di kanal gigi permanen yang belum matang yang sebelumnya dirusak oleh infeksi atau trauma.^{4,5}

Endodontik regeneratif merujuk pada perawatan berbasis biologis yang dibuat untuk menggantikan struktur dan sel dalam kompleks pulpa-dentin dengan jaringan yang terus hidup sehingga mengembalikan fungsi fisiologis normal. Triad endodontik regeneratif meliputi *stem sel*, *scaffold* dan *growth factor*.⁴

Stem Cell Pulpa Gigi

Salah satu syarat yang paling signifikan untuk menciptakan pengganti jaringan pulpa yang akan dipakai dalam endodontik regeneratif adalah potensi untuk memperoleh sel-sel progenitor, yang akan terus membelah dan menghasilkan sel-sel atau jaringan pulpa yang bisa ditanamkan ke dalam sistem saluran akar. Salah satu wacananya adalah pengembangan jaringan *stem cell* pulpa gigi yang bebas penyakit dan patogen. Beberapa jaringan *stem cell* pulpa gigi manusia harus dikembangkan agar bisa disesuaikan dengan *marker* antigen kelompok-kelompok pasien, sama seperti yang digunakan dalam donasi sumsum tulang dan darah, untuk menghindari terjadinya reaksi imun yang membahayakan. Dengan menggunakan *stem cell* pulpa manusia, pasien tidak perlu memberikan selnya sendiri untuk biopsi, dan konstruksi jaringan pulpa bisa disiapkan agar proses implantasi lebih cepat.⁵

Pulpa gigi mengandung *stem cell* yang disebut *stem cell* pulpa, atau dalam kasus gigi-geligi imatur, *stem cell* dari gigi sulung atau *stem cells teeth from human exfoliated deciduous* (SHED). Terkadang *stem cell* pulpa disebut sel odontoblastoid karena sel-sel ini bisa mensintesis dan mensekresi matriks dentin seperti sel-sel odontoblast yang digantikannya. Tipe sel lain yang serupa, adalah *stem cell* pulpa gigi dari papila apikal atau *stem cells apical papilla* (SCAP) dan sel progenitor folikel gigi atau dental follicle progenitor cells (DFPC).⁵

Populasi sel SHED, SCAP dan DFPC memiliki kemampuan poten untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel odontogenik. Sel-sel ini juga memiliki potensi berkembang menjadi sel osteogenik, kondrogenik, adipogenik, miogenik, dan neurogenik, mirip dengan *stem cell* mesenkim yang berasal dari sumsum tulang. Pasca kerusakan pulpa yang parah atau paparan karies atau mekanis, odontoblas seringkali mengakibatkan kerusakan ireversibel di bawah daerah perlukaan. Odontoblas adalah sel-sel post-mitotik yang secara terminal berdiferensiasi dan tidak bisa berproliferasi untuk menggantikan odontoblas sekitarnya yang mengalami kerusakan ireversibel.^{4,5}

Kemampuan dari gigi muda dan dewasa untuk merespon perlukaan melalui induksi dentinogenesis reparatif menunjukkan bahwa di dalam pulpa gigi ada sedikit populasi *stem cell* progenitor pulpa yang kompeten seumur hidup. Namun, perdebatan tentang sifat prekursor *stem cell* pulpa yang berkembang menjadi sel-sel odontoblastoid serta pertanyaan tentang heterogenitas populasi pulpa gigi pada gigi dewasa belum terjawab.⁴

Scaffold

Salah satu komponen penting dalam rekayasa jaringan adalah *scaffold* atau rangka fisik. Jaringan disusun sebagai struktur tiga dimensi, dan *scaffolding* yang tepat dibutuhkan untuk (1) menciptakan spasial lokasi sel yang tepat dan (2) mengatur diferensiasi, proliferasi, atau metabolisme sel serta membantu pertukaran nutrisi dan gas. Molekul-molekul matriks ekstrasel dikenal dapat mengendalikan diferensiasi *stem cell*, dan *scaffold* yang tepat akan berikatan secara selektif dan melokalisasi sel-sel, yang mengandung *growth factor*, dan mengalami biodegradasi seiring waktu. Jadi, *scaffold* itu bukan sekedar kisi-kisi atau *lattice* yang mengandung sel, namun bisa dilihat sebagai *blueprint* jaringan yang direkayasa.⁴

Scaffold dapat digolongkan menjadi alami atau sintetis. Contoh *scaffold* alami, adalah kolagen, glikosaminoglikan, asam hialuronik (HA), matriks dentin *native* atau terdemineralisasi, dan fibrin. Di sisi lain, beberapa contoh *scaffold* sintetis, antara

lain asam poli-L-laktik (PLLA), asam poliglikolat (PGA), asam polilaktik-koglikolik (PLGA), poli epsilon kaprolakton, hidroksiapatit/trikalsium fosfat, *bioceramic*, *hidrogel* seperti *self-assembly peptide hydrogels*. Sebagian besar REP yang baru diterbitkan melibatkan perdarahan dan pembentukan bekuan darah yang digunakan sebagai *scaffold*. Bekuan darah tersebut seringkali sulit diperoleh, dan tidak memiliki banyak sifat ideal *scaffold*, antara lain pengelolaannya mudah, sifat mekanis yang adekuat, biodegradasi yang bisa dikendalikan, dan penyertaan *growth factor*. Selain itu, bekuan darah mengandung banyak sel hematopoietik yang nantinya akan mati, melepaskan enzim-enzim intrasel yang toksik ke lingkungan mikro, yang membahayakan kehidupan *stem cell*.^{4,5}

Metode lain untuk menciptakan *scaffold*, antara lain penggunaan autolog *platelet-rich plasma* (PRP). PRP membutuhkan manipulasi *ex vivo* minimal, cukup mudah dipersiapkan dalam lingkungan dental, PRP mengandung banyak *growth factor*, terdegradasi seiring waktu, dan membentuk matriks fibrin tiga dimensi. *Platelet rich fibrin* (PRF) merupakan salah satu alternatif PRP, karena memiliki arsitektur tiga dimensi yang mendukung proliferasi dan diferensiasi *stem cell*, dan mengandung molekul-molekul bioaktif. *Scaffold* autologi ini berhasil digunakan dalam kasus-kasus regenerative, namun harus ditegaskan bahwa meskipun sering digunakan, ada beberapa kelemahan penggunaan klinisnya yaitu proses ini membutuhkan pengambilan darah intravena yang sulit dilakukan pada anak-anak, diversitas dan konsentrasi *growth factor* dalam preparat PRP dan PRF tidak dapat dikendalikan, dan keduanya sulit mengendalikan degradasi dan kekuatan mekanis untuk mendukung restorasi korona. Jadi meskipun memiliki sebagian karakteristik yang diinginkan, alternatif *scaffold* PRP dan PRF lainnya perlu dipertimbangkan dengan baik.⁴

Hidrogel merupakan salah satu golongan *scaffold* yang polimer hidrofilik tiga dimensi yang menyerap air atau cairan jaringan sampai beberapa kali beratnya. Bahan-bahan penyerap air mudah diinjeksi dalam bentuk koloid, tergelasi kimiawi, seperti, perubahan pH dan osmolaritas atau fisik, seperti perubahan suhu. Bahan tersebut dapat disesuaikan, biokompatibel, dan bisa didesain agar mirip dengan matriks ekstrasel alami. Bahannya sangat sesuai untuk REP karena mudah diinjeksi ke dalam saluran akar yang sempit dan bisa dimodifikasi untuk mengantar agen kemotaktik dan angiogenik untuk mengendalikan *stem cell homing* dan mendukung angiogenesis.⁴

Growth factor dan agen-agen induksi odontogenik

Growth factor adalah protein yang berikatan dengan reseptor pada sel dan merangsang proliferasi

dan atau diferensiasi seluler. Banyak *growth factor* yang cukup serba guna, menstimulasi pembelahan sel pada berbagai tipe sel, tetapi yang lainnya cenderung spesifik pada sel tertentu. Nama setiap *growth factor* jarang berkaitan dengan fungsi terpentingnya dan karena kondisi historis pada saat mereka ditemukan. Sebagai contoh, *growth factor* fibroblas ditemukan dalam ekstrak otak sapi oleh Gospodarowicz dan diuji dalam *bioassay*, yang menyebabkan proliferasi fibroblast.^{4,5}

Saat ini, ada berbagai macam *growth factor* dengan fungsi tertentu yang dapat digunakan sebagai bagian *stem cell* dan terapi rekayasa jaringan. Banyak *growth factor* digunakan untuk mengendalikan aktivitas *stem cell*, misalnya dengan meningkatkan kecepatan proliferasi, yang menyebabkan diferensiasi sel-sel menjadi tipe jaringan lainnya, atau memediasi *stem cell* untuk mensintesis dan mensekresi matriks yang termineralisasi. Diferensiasi odontogenik sel-sel progenitor dapat diinduksi melalui kultur selama 3 minggu dalam medium induksi odontogenik atau osteogenik mengandung 10 mmol/L α -gliserofosfat, 0,2 mmol/L asam askorbat 2-fosfat, dan 100 nmol/L deksametason dalam Dulbecco's modified Eagle medium dengan 15% fetal bovine serum.^{4,5}

Growth factor, terutama famili *transforming growth-factor- β* (TGF- β), berperan penting dalam pengantaran sinyal sel untuk diferensiasi odontoblas dan stimulasi sekresi matriks dentin. *Growth factor* ini disekresikan oleh odontoblas dan terdeposit di dalam matriks dentin, mereka tetap terlindungi dalam bentuk aktif melalui interaksi dengan komponen lain di dalam matriks dentin. Penambahan fraksi protein dentin murni akan menstimulasi peningkatan sekresi matriks dentin tersier.⁵

Aplikasi *recombinant human insulin-like growth factor-1* yang dikombinasikan dengan kolagen dapat merangsang pembentukan jembatan dentin yang sempurna dan pembentukan tubulus dentin. Hal ini mengindikasikan potensi penambahan *growth factor* sebelum *pulp capping* atau menggabungkannya dalam bahan restorasi dan endodontik untuk menstimulasi regenerasi dentin dan pulpa. Secara jangka panjang, *growth factor* dapat digunakan bersama dengan *stem cell* post-natal dalam rekayasa jaringan pengganti pada pulpa gigi yang berpenyakit.⁽⁴⁾

PEMBAHASAN

Secara klinis REP difokuskan pada gigi imatur nekrosis, meskipun perawatan ini pun dapat juga digunakan pada gigi matur nekrosis sebagai alternatif dalam perawatan endodontik konvensional.²

Pada penelitian yang dilakukan oleh Paryani dkk, dilaporkan bahwa telah dilakukan REP pada gigi

permanen yang telah matur. Pada kunjungan pertama REP dilakukan prosedur endodontik konvensional dengan teknik *step back* dan diirigasi dengan cairan antibakteri kemudian dilakukan medikasi saluran akar dengan kalsium hidroksida atau ciprofloxacin. Pada kunjungan kedua dilakukan dirigasi dengan cairan antimikroba, lalu menstimulasi perdarahan dengan menggunakan file-K yang overinstrumentasi hingga darah memenuhi saluran akar sampai batas di bawah orifisium. Membran collagen diletakkan di dalam saluran akar sebagai matriks terhadap MTA yang diletakkan di atasnya. Selanjutnya glass ionomer digunakan sebagai restorasi akhir. Penyembuhan radiolusensi apikal, tanda dan gejala klinis dipantau dalam kunjungan selanjutnya. Hasilnya adalah tidak adanya tanda radiolusensi apikal dan tanda gejala klinis kelainan periodontal.^{6,7}

Berdasarkan laporan Tarek, dkk dan tujuan utama dari REP, diyakini bahwa REP memiliki potensi untuk digunakan mengobati gigi permanen dewasa manusia dengan pulpa nekrotik terinfeksi atau tidak terinfeksi. Serangkaian kasus dalam penelitiannya menyajikan potensi menggunakan REP untuk gigi matur nekrotik baik terinfeksi atau tidak terinfeksi dan periodontitis apikal dalam hal menghilangkan tanda-tanda atau gejala klinis dan penyembuhan periodontitis apikal.¹

Pada kunjungan pertama instrumentasi saluran akar dengan menggunakan file-K, kemudian dilakukan *cleaning shaping* sampai F1 menggunakan *protaper hand use* lalu ditutup dengan kapas pelet steril dan bahan tambalan sementara selama 2 minggu. Pada kunjungan kedua kanal dikeringkan dan dilakukan medikasi saluran akar dengan kalsium hidroksida. Rongga akses ditutup dengan pelet kapas dan tambalan sementara selama 2 minggu. Pada kunjungan ketiga kanal dikeringkan dan dibilas dengan larutan salin dan dikeringkan. Akhirnya, kanal diirigasi dengan EDTA 17% dan dikeringkan dengan paper point. File-K digunakan untuk memprovokasi perdarahan ke dalam saluran akar. Setelah sekitar 15 menit, ketika darah menjadi semicoagulated, MTA dicampur dengan larutan salin hingga diperoleh konsistensi dempul ditempatkan ke dalam kanal. Akses ditutup dengan tambalan sementara selama 3 hari, lalu difoto ronsen pasca operasi. Pada kunjungan keempat tambalan sementara dikeluarkan, lalu direstorasi menggunakan resin komposit atau amalgam. Evaluasi perawatan pasca REP adalah terjadinya penyembuhan dan pasien sembuh.^{1,6}

Ukuran dari foramen apikal tampaknya menjadi perhatian utama pada REP. Disarankan diameter foramen apikal setidaknya 1,1 mm diperlukan untuk revaskularisasi jaringan pulpa berhasil ditanami

kembali gigi insisivus permanen manusia. Karena itu, gigi permanen matur nekrose dianggap tidak cocok untuk REP, meskipun sebuah studi menggunakan hewan coba menunjukkan bahwa diameter foramen apikal 0,32 mm tidak mencegah revaskularisasi dan pertumbuhan jaringan baru ke dalam kanal setelah transplantasi.^{8,9}

Dalam studi regenerasi jaringan *dental pulp-like tissue* dengan *kemotaxis-induced homing sel*, foramen apikal gigi insisivus dan gigi kaninus matur tidak diperbesar. Jaringan *pulp-like tissue* terbentuk pada seluruh saluran akar apeks ke ruang pulpa dari *growth factor* ke dalam kanal yang didebridement gigi pada tikus. Regenerasi pulpa sempurna pada saluran akar gigi matur dengan apeks tertutup juga diamati setelah *pulpectomy* dengan transplantasi autologous pulp CD105 stem cell derivated factor-1 ditanam pada anjing. Selain itu, ditunjukkan histologis jaringan baru bisa dihasilkan pada saluran akar gigi matur nekrotik dengan periodontitis apikal setelah REP ketika saluran akar diinstrumentasi dengan file-K No.60 pada hewan coba.¹⁰⁻¹²

Dalam penelitian REP gigi permanen dewasa dengan pulpa nekrotik dan periodontitis apikal, Shah dan Logani memperbesar apikal foramen ke K-file 30, Paryani dan Kim ke K-file 60, dan Saoud et al ke K-file 35. Berdasarkan penelitian pada hewan dan manusia ini, disimpulkan bahwa ukuran foramen apikal tidak harus 1 mm untuk jaringan baru tumbuh ke kanal akar setelah REP. Namun, pembesaran foramen apikal ke ukuran besar dapat memfasilitasi pertumbuhan jaringan baru ke dalam kanal dari daerah periapikal setelah REP gigi dewasa.^{1,7,8}

Kontrol infeksi saluran akar yang tepat adalah kunci keberhasilan pengobatan endodontik dalam hal menghilangkan tanda dan atau gejala klinis, serta periodontitis apikal sembuh. Protokol kontemporer pengendalian infeksi di dalam saluran akar adalah instrumentasi, irigasi, dan obat intrakanal dengan kalsium hidroksida tidak mampu menghilangkan semua bakteri karena kompleksitas anatomi gigi. Kalsium hidroksida, memiliki kekurangan dalam menghilangkan bakteri intrakanal karena dentin dan *hydroxylapatite* memiliki efek penghambatan pada aktivitas antimikroba kalsium hidroksida. *Triple antibiotic paste* (ciprofloxacin, metronidazole, dan minocycline) juga memiliki keterbatasan dalam membunuh bakteri intrakanal. Telah terbukti bahwa tiga pasta antibiotik mampu desinfektan dentin akar yang terinfeksi dan menghilangkan bakteri in vitro. Namun, eksperimen in vitro tidak persis menstimulasi situasi klinis yang diindikasikan untuk REP.¹⁰

Disimpulkan bahwa REP adalah terapi berbasis biologis, memiliki potensi untuk digunakan mengobati

gigi permanen dewasa nekrotik dengan atau tanpa kelainan periodontal dalam hal menghilangkan tanda-tanda klinis atau gejala dan penyembuhan periodontitis apikal. REP yang digunakan dalam menangani gigi nekrotik matur adalah dengan teknik menginduksi

perdarahan ke dalam saluran akar setelah dilakukan *cleaning* dan *shaping*. Uji klinis lanjut perlu dilakukan untuk membandingkan hasil terapi kanal nonbedah atau endodontik konvensional dan REP untuk gigi matur nekrotik dengan atau tanpa kelainan periapikal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saoud TM, Martin G, Chen YHM, Chen KL, Chen CA, Songtrakul K, et al. Treatment of mature permanent teeth with necrotic pulps and apical periodontitis using regenerative endodontic procedures: a case series. *JOE* 2016; 42(1): 57-65.
2. Yoo YJ, Oh JH, Lee WC, Woo KM. Regenerative characteristics of apical papilla-derived cells in immature teeth with pulpal and periapical pathology. *JOE* 2016; 1-7.
3. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics* 2013; 28(1): 328-32.
4. Hargreaves KM, Goodis HE, Tay FR, editors. *Seltzer and Bender's Dental Pulp*. 2nd. Quintessence Publishing Co Inc; 2012.
5. Hargreaves KM, Berman LH, editors. *Pathways of the Pulp*. 10th. Mosby Elsevier Inc; 2011.
6. AAE. Clinical considerations for a regenerative procedure. Available at: www.aae.org. Accessed October 23, 2015.
7. Paryani K, Kim SG. Regenerative endodontic treatment of teeth after completion of root development: A report of 2 cases. *J Endod* 2013; 39 (7): 929-34.
8. Orstavik D. Time-course and risk analysis of the development and healing of chronic apical periodontitis in man. *Int Endod J* 1996; 29 (3):150-5.
9. Laureys WG, Guvelier CA, Dermaut LR, De Pauw GA. The critical apical diameter to obtain regeneration of the pulp tissue after tooth transplantation, replantation, or regenerative endodontic treatment. *J Endod* 2013; 39 (6):759-63.
10. Gomes-Filho JE, Duarte PC, Ervolino E, Mogami BSR, Xavier ACJ, Mota DSSL, et al. Histological characterization of engineered tissues in the canal space of closed-apex teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2013; 39(12): 1549-56.
11. Kim JY, Xin X, Moiola EK, Chung J, Lee CH, Chen M, et al. Regeneration of dental-pulp-like tissue by chemotaxis-induced cell homing. *Tissue Eng Part A*. 2010; 16(10): 3023-31.
12. Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, et al. Complete pulp regeneration after pulpectomy by transplantation of CD105+ stem cells with stromal cell-derived factor-1. *Tissue Eng Part A*. 2011; 17 (15-16): 1911-33.