

REVIEW ARTIKEL: PENGGUNAAN MATERIAL BIOAKTIF DALAM TERAPI SEL PUNCA UNTUK KARIES GIGI

ARTICLE REVIEW: THE USE OF BIOACTIVE MATERIALS IN THE STEM CELL THERAPY FOR DENTAL CARIES

Ignatius James Irawan^{1*}, Imam Adi Wicaksono²

¹*Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran*

Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

²*Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran*

Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

**Email Corresponding: ignatius17003@mail.unpad.ac.id*

Submitted : 8 July 2022

Revised : 17 July 2022

Accepted: 1 August 2022

ABSTRAK

Karies gigi adalah penyakit yang berkembang melalui interaksi biologis yang bertahap antara struktur gigi dengan bakteri asidogenik, karbohidrat yang dapat difermentasi, dan faktor inang. salah satu terapi karies adalah dengan penggunaan sel punca untuk meregenerasi pulpa dan dentin pada gigi. Material bioaktif dibutuhkan dalam terapi sel punca untuk karies sebagai matriks pembentuk apatide jaringan gigi. Pada ulasan ilmiah ini, berbagai material bioaktif yang digunakan dalam penelitian pre-klinis terkait dengan terapi sel punca untuk karies gigi telah dibahas secara komprehensif. Diperoleh 1.593 artikel riset dari empat *database* penelitian ilmiah (e.g., PMC, PubMed, MDPI, dan ScienceDirect) dan terdapat 17 literatur yang memenuhi kriteria inklusi untuk dikaji secara deskriptif. Material bioaktif berbahan dasar kalsium silikat dan kalsium fosfat merupakan material bioaktif paling sering digunakan dalam penelitian pre-klinis terapi sel punca untuk karies gigi. Mekanisme aksi dari bioaktif tersebut adalah dengan membentuk apatide, dentin, pulpa, dan jaringan keras gigi. Terdapat tujuh material bioaktif yang dapat digunakan untuk pertumbuhan sel punca pada karies gigi, yaitu *Mineral trioxide aggregate*, *Biodentin*, *Bioaggregate*, *TheraCal*, *Calcium-Enriched Mixture*, *Trikalsium fosfat*, dan *Oktakalsium fosfat*.

Kata kunci : Material Bioaktif, Kalsium Fosfat, Kalsium Silikat, Karies Gigi, Terapi Sel Punca.

ABSTRACT

Dental caries is a disease which develops through a biological interaction between dental structure and acidogenic bacteria, fermented carbohydrate, and host factor. Stem cell has been developed as one of dental caries therapies through pulpa and dentin regeneration. Bioactive materials are needed in stem cell therapy for dental caries as apatide-forming matrix in the dental tissue. In this literature review, several bioactive materials which is used in the preclinical research related to stem cell therapy in dental caries has been explained comprehensively. 1.593 research articles has been gathered from four scientific research databases (e.g. PMC, PubMed, MDPI, and ScienceDirect) and there are 17 literatures which is included in inclusion criteria to be reviewed descriptively. Bioactive materials containing calcium silicate and calcium phosphate are bioactive materials which are the most common used in preclinical stem cell therapies for dental caries. Mechanism of action of these bioactive materials is through the formation of apatide, dentin, pulpa, and hard tissue of tooth. There

are seven bioactive materials that can be used to develop stem cell in dental caries, which are Mineral trioxide aggregate, Biodentine, Bioaggregate, TheraCal, Calcium-Enriched Mixture, Tricalcium phosphate, dan Octacalcium phosphate.

Keywords: Bioactive Material, Calcium Phosphate, Calcium Silicate, Dental Caries, Stem Cell Therapy.

PENDAHULUAN

Karies gigi adalah suatu penyakit yang berkembang melalui interaksi biologis yang bertahap antara struktur gigi dengan bakteri asidogenik, karbohidrat yang dapat difermentasi, dan faktor inang seperti air liur. Karies gigi dapat menyebabkan demineralisasi anorganik dan penghancuran zat organik gigi (Veiga *et al.*, 2016). Penyakit ini dapat dilihat baik dari bagian mahkota (karies koronal) dan akar (karies akar) dari gigi sulung dan permanen. Karies dapat menyebabkan rasa sakit pada gigi, ketidaknyamanan, gangguan pada saat konsumsi makanan, kehilangan gigi, dan keterlambatan perkembangan Bahasa pada anak-anak (Youssefi & Afroughi, 2020). Karies dapat diberhentikan pada setiap tahap (Selwitz, 2007). Tanda visual paling awal dari karies gigi adalah lesi dengan bercak putih (Pitts *et al.*, 2017).

WHO memperkirakan lebih dari 2 miliar orang mengidap karies gigi yang diperkirakan telah menginfeksi lebih dari 60-90% anak-anak dan sebagian besar orang dewasa di berbagai negara berkembang (Pitts *et al.*, 2017). Hasil penelitian di Indonesia tentang karies anak usia dini (PAUD) pada anak prasekolah menunjukkan prevalensi dan keparahan yang tinggi. Prevalensi karies gigi dengan tingkat keparahan tinggi adalah 57,1% di Jawa Timur. Prevalensi karies sebesar 94,3% dilaporkan pada anak usia 4-6 tahun di Yogyakarta, dan prevalensi sebesar 100 dan 88,5% dilaporkan pada anak usia 5 tahun di Kalimantan Selatan dan Sulawesi Utara (Amalia *et al.*, 2019; Sutjipto & Kuntari, 2014).

Terapi penyembuhan dari karies gigi secara umum dilakukan dengan penambalan gigi, perawatan saluran akar gigi, dan juga cabut gigi. Karies gigi yang sudah terlalu lama dapat bersifat permanen, sehingga salah satu pengobatan yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan sel punca.

Sel punca adalah sel embrionik maupun dewasa yang kerap membelah. Karakteristik dasar dari sel punca adalah kemampuannya untuk memperbaharui diri atau melalui siklus pembelahan diri selama masa belum berdiferensiasi atau *undifferentiated* (Dziubińska *et al.*, 2013; Goswami *et al.*, 2020; Morsczech & Reichert, 2018; Narwal *et al.*, 2019). Aplikasi sel punca dental dalam bidang kedokteran gigi adalah untuk perawatan regeneratif dan rekayasa jaringan. Perawatan regeneratif yang dimaksud dapat berupa regenerasi gigi, dentin, maupun tulang kraniofasial. Rekayasa jaringan yang dimaksud umumnya dilakukan untuk jaringan sendi temporomandibular, defek jaringan periodontal, kelenjar saliva, dan jaringan tulang kraniofasial. Studi rekayasa jaringan saat ini sedang dikembangkan untuk augmentasi *alveolar ridge*, perawatan distrofi otot, infark miokardial, dan inkontinensia urin (Mendi *et al.*, 2019; Sui *et al.*, 2019; Winning *et al.*, 2019).

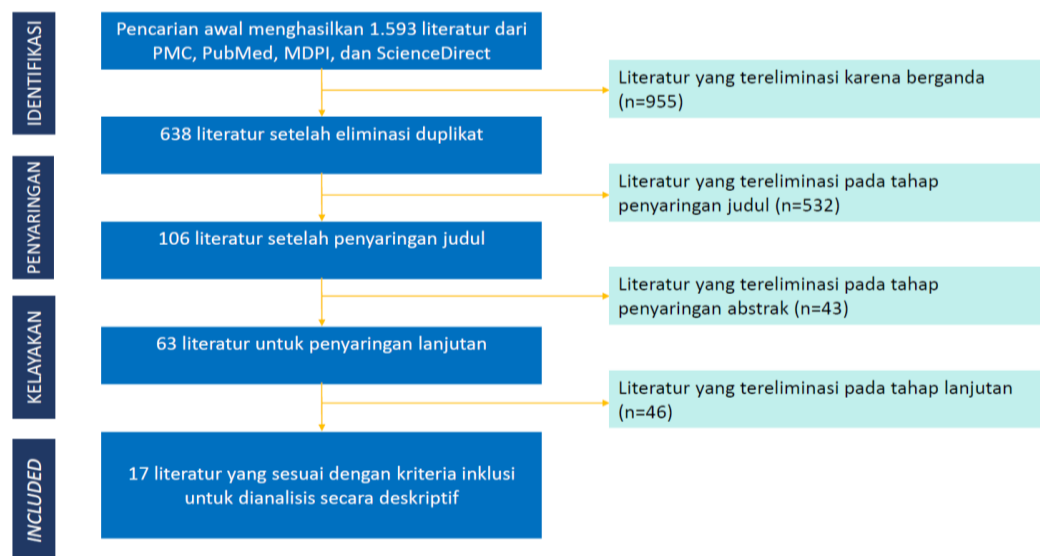
Material bioaktif merupakan bahan-bahan yang dapat menimbulkan respons dari jaringan hidup, organisme, atau sel seperti pembentukan hidroksiapatit yang banyak digunakan sebagai perawatan konservatif dalam bidang kedokteran gigi untuk meregenerasi, memperbaiki, dan merekonstruksi struktur gigi, sehingga material bioaktif dibutuhkan dalam pengaplikasian sel punca (Farooq *et al.*, 2019a).

Belum ada kajian yang memberi daftar material bioaktif untuk pertumbuhan sel punca. tujuan dari kajian ini adalah membahas berbagai material biaktif dari sel punca untuk karies gigi.

METODE PENELITIAN

Metode penulisan yang digunakan dalam pembuatan review artikel ini adalah metode dengan penulisan deskriptif dengan mengumpulkan berbagai sumber yang didapat dari beberapa jurnal penelitian. Studi literatur dilakukan secara online yang dimulai pada bulan

Juni 2022 dengan menggunakan PMC, PubMed, MDPI, dan ScienceDirect. Pencarian literatur didasari dengan kata kunci “*Bioactive Material*”, “*Dental Caries*”, dan “*Stem Cell Therapy*”. Literatur yang sudah didapatkan lalu diseleksi secara manual. Proses penyeleksian dilakukan dengan dua kriteria berupa kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi berupa partisipan dengan terapi sel punca untuk karies gigi secara praklinis, intervensi berupa aplikasi material bioaktif pada terapi sel punca untuk karies gigi, hasil berupa efek biologis pengaplikasian material bioaktif pada terapi sel punca untuk karies gigi, dan bentuk studi berupa riset praklinis. Sedangkan kriteria eksklusi dengan partisipan berupa terapi sel punca untuk penyakit lainnya, intervensi berupa aplikasi material bioaktif untuk indikasi lain, dan bentuk studi berupa esai, studi kasus, dan editorial. Studi literatur selengkapnya dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 1. Bagan Alir Seleksi Literatur Berdasarkan Kriteria

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian awal dengan kata kunci yang telah disesuaikan dengan MeSH Terms menghasilkan 1.593 literatur dari 4 buah database, yakni PMC, PubMed, MDPI, dan ScienceDirect. Setelah melalui proses penyaringan sesuai dengan PRISMA, maka dihasilkan 17 *included studies* / literatur yang sesuai dengan keseluruhan kriteria inklusi.

Material Bioaktif

Tabel I merangkum material-material bioaktif beserta bahan dasar dan karakteristiknya. Material bioaktif adalah bahan-bahan yang dapat menimbulkan respons dari jaringan hidup, organisme, atau sel. Suatu bahan dapat dikatakan bioaktif jika dapat memberikan respon biologis yang sesuai dan menghasilkan terbentuknya ikatan antara material tersebut dengan jaringan. Salah satu aplikasi bioaktif pada bidang kedokteran gigi adalah pembentukan hidroksiapatit yang banyak digunakan sebagai perawatan konservatif untuk regenerasi, memperbaiki, dan merekonstitusi struktur gigi (Farooq *et al.*, 2019). Mekanisme kerja bahan bioaktif sebagian besar disebabkan oleh kapasitasnya untuk menghasilkan lapisan apatit secara spontan ketika bersentuhan dengan cairan fisiologis yang mengandung fosfat. Apatit dapat terbentuk melalui interaksi Ca^{2+} yang dilepaskan dari fosfat. Apatit dapat terbentuk melalui interaksi Ca^{2+} yang dilepaskan dari fosfat dan berfungsi sebagai dasar dari beberapa bahan biomaterial anorganik seperti keramik kaca (Jefferies, 2014; N Hegde *et al.*, 2017).

Tabel I. Material Bioaktif dan Karakteristiknya

Material Bioaktif	Bahan Dasar	Karakteristik Bioaktivitas
<i>Mineral Trioxide Aggregate</i> (MTA)	Kalsium Silikat	Menginduksi pembentukan apatit dan dentin
<i>Biodentine</i> TM	Kalsium Silikat	Menginduksi pembentukan dentin dan bersifat antibakterial
<i>Bioaggregate</i>	Kalsium Silikat	Menginduksi pembentukan dentin dan akar gigi. Bersifat antibakterial dan antifungal.
TheraCal	Kalsium Silikat	Menginduksi pembentukan jaringan dentin.
<i>Calcium-Enriched Mixture</i> (CEM)	Kalsium Silikat	Menginduksi pembentukan dentin dan akar gigi.
Trikalsium Fosfat (TCP)	Kalsium Fosfat	Dapat melakukan mineralisasi jaringan keras. Umum digunakan sebagai biomaterial substitusi tulang maupun semen tulang.
Oktakalsium Fosfat (OCP)	Kalsium Fosfat	Dapat membentuk kristal apatit dan membentuk mineral jaringan keras, seperti enamel gigi melalui proses presipitasi dan hidrolisis.

Material bioaktif menyebabkan perubahan fungsi dan sitologi di dalam sel pulpa, menghasilkan pembentukan dentin reparatif di permukaan pulpa gigi yang terbuka dalam terapi pulpa vital. Apabila ditempatkan, maka material bioaktif dapat membantu dalam proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel mirip odontoblas yang menghasilkan matriks kolagen ([Gandolfi et al., 2010a](#); [Sarkar et al., 2005](#)).

Mineral Trioxide Aggregate (MTA)

Mineral Trioxide Aggregate (MTA) adalah suatu material bioaktif yang dapat digunakan untuk terapi endodontik. Material bioaktif ini memiliki sifat biokompatibel dan hidrofilik yang memiliki kemampuan untuk menstimulasi penyembuhan dan *osteogenesis*. MTA tersusun dari bubuk trioksida halus (trikalsium oksida, silikon oksida, bismut oksida) dan partikel hidrofilik lainnya (*trikalsium silikat* dan *trikalsium aluminat* yang berperan dalam sifat fisika dan kimia dari agregat ini). Campuran tersebut akan mengeras karena adanya kelembaban ([Lin & Lin, 2020](#); [Liu et al., 2020](#); [Lopes et al., 2019](#); [Serin Kalay, 2019](#); [Tu et al., 2019](#)). Hidrasi dari campuran bubuk tersebut menghasilkan gel koloid dengan pH 12.5 dan akan mengeras dalam waktu sekitar 3 sampai 4 jam ([Cervino et al., 2017](#); [Lapinska et al., 2018](#); [lo Giudice et al., 2015](#); [Zarra et al., 2018](#)).

Dalam 10 tahun terakhir MTA mulai diaplikasikan di bidang kedokteran gigi khususnya pada terapi endodontik. Terapi endodontik ini merupakan terapi yang penting bagi perawatan gigi untuk mencegah kerusakan gigi yang lebih parah. Kerusakan gigi yang umum terjadi adalah dengan adanya fraktur koronal dengan paparan dentin, sehingga perlu adanya regenerasi gigi untuk menutup tubulus dentin. Karena jika dentin tidak ditutup, maka akan menyebabkan infeksi dan peradangan yang berujung dengan nekrosis ([Cervino et al., 2020](#)).

Berdasarkan studi laboratorium dan klinis, MTA dapat mengatasi kelemahan dari zat konvensional yang umumnya lebih mudah larut sehingga dapat dijadikan terapi utama pada praktik klinis kesehatan gigi ([Apaydin et al., 2003](#); [Asgary, 2014](#); [Kheng Chng et al., 2005](#)). MTA mengandung lebih sedikit logam yang berbahaya dibandingkan dengan semen Portland yang umum digunakan ([Ber et al., 2007](#); [Gandolfi et al., 2010b](#); [Siboni et al., 2017](#)). Akan tetapi, MTA ini memiliki kelemahan berupa cara pengaplikasiannya yang masih sulit, perlu waktu yang lama untuk pengaplikasiannya, serta dapat menyebabkan perubahan warna gigi. Untuk terapi karies gigi dengan menggunakan sel punca, MTA dapat dijadikan material

bioaktif atau zat kimia dasar untuk mengembangkan sel punca (Giraud *et al.*, 2019; Mehrvarzfar *et al.*, 2018; Tsutsui, 2020). MTA bekerja menginduksi pembentukan apatide dan dentin dengan cara melepaskan ion yang dibutuhkan untuk merangsang pembentukan dentin.

Biodentine™

Biodentin dengan teknologi biosilikat aktif mulai tersedia dan digunakan secara komersial pada tahun 2009 (Malkondur *et al.*, 2014). Biodentin tersusun dari 2 komponen utama yaitu komponen serbuk dan komponen cair. Komponen serbuk terdiri dari trikalsium silikat, dikalsium silikat, dan kalsium karbonat dengan zirkonium dioksida yang berperan sebagai media kontras. Komponen cair terdiri dari kalsium klorida yang digunakan sebagai zat pereduksi air dalam larutan campuran polikarboksilat (Kaur *et al.*, 2017; Lipski *et al.*, 2018). Reaksi antara komponen serbuk dengan komponen cair akan menyebabkan pengerasan semen atau material tersebut. Setelah partikel dicampurkan, partikel kalsium silikat yang ada pada Biodentin akan bereaksi dengan air dan membentuk material pH tinggi yang mengandung ion Ca^{2+} , OH^- , dan silikat. Hidrasi dari trikalsium silikat akan mengarah ke pembentukan gel kalsium silikat yang terhidrasi pada partikel semen dan nukleat kalsium hidroksida. Kalsium silikat gel yang terhidrasi akan berpolimerisasi dan membentuk jaringan padat (Kaur *et al.*, 2017).

Biodentine menyebabkan deposisi pada lapisan amorf antarmuka kalsium fosfat dengan dentin radikular. Penambahan *bioactive glass* ke dalam Biodentine menstimulasi pembentukan apatide dimana *bioactive glass* mengandung fluorida yang akan melepaskan fluorapatite untuk pembentukan apatit (Simila *et al.*, 2018). Biodentin juga memiliki sifat odontotropik yang menstimulasi perkembangan dentin reaktif dan reparatif. Perkembangan tersebut berkontribusi dalam mempertahankan sensibilitas dari pulpa gigi (da Fonseca *et al.*, 2019; Laurent *et al.*, 2012; Nowicka *et al.*, 2013). Dengan demikian Biodentin dapat digunakan untuk terapi regeneratif dengan tujuan menginduksi pergantian jaringan yang hilang (Aldakak *et al.*, 2016).

Penelitian *in-vivo* melaporkan bahwa Biodentin memiliki efek sitotoksitas yang rendah dalam kultur osteoblast (Rodrigues *et al.*, 2017). Pada jaringan pulpa, Biodentine menginduksi proliferasi sel dan eksresi dentin sialoprotein dan osteopontin (Barczak *et al.*, 2020; Tran *et al.*, 2012).

Bioaggregate

Bioagregat (BA) adalah semen berbasis air yang baru ditemukan. BA dapat digunakan dalam terapi kesehatan gigi contohnya untuk perbaikan perforasi saluran akar. Komposisi BA adalah kalsium silikat, dikalsium silikat, tantalum pentoksida, dan kalsium fosfat monobasa. Tantalum pentoksida adalah suatu bahan baru yang digunakan dalam komposisi material bioaktif untuk menunjang radiopakasitas (De-Deus *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2009).

BA dan MTA mengandung bahan yang hampir serupa. Perbedaan yang paling signifikan adalah BA merupakan semen bebas aluminium. Hal sangat penting karena iritasi dapat disebabkan oleh efek toksik dari beberapa bahan untuk terapi endodontik yang bersentuhan dengan jaringan lunak dan jaringan keras sehingga dapat menyebabkan degenerasi jaringan periapikal dan/atau dapat menunda penyembuhan luka (De-Deus *et al.*, n.d.). BA dapat menginduksi pembentukan dentin dan akar gigi. Selain itu, BA menunjukkan reaksi benda asing dan inflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan MTA (Yan *et al.*, 2010).

TheraCal

TheraCal adalah sebuah material yang berbasis kalsium silikat yang di desain untuk material terapi pulpa gigi. Material ini sangat menarik dalam bidang klinik karena mudah untuk ditangani. TheraCal ini tersusun dari semen Portland tipe III (20-60%), polietilen glikol dimethacrylate (10-50%), bis-GMA (5-20%), dan barium zirkonate-(1-10%) (Nilsen *et al.*, 2017). Berbeda dengan material berbasis kalsium silikat lainnya, TheraCal berbasis resin sehingga tidak memerlukan pengkondisian pada permukaan dentin. Material ini dapat terikat

pada perekat dengan tipe yang berbeda secara langsung setelah diaplikasikan ([Arandi & Rabi, 2018](#)).

Material berbahan dasar kalsium silikat adalah material bioaktif yang memiliki kemampuan untuk membentuk apatit dengan menggumakan kalsium silikat atau kalsium aluminat. Material ini juga memiliki sifat biointeraktif ([Camilleri, 2014](#)). Material tersebut melepaskan ion yang dibutuhkan untuk menstimulasi jembatan dentin. TheraCal diklasifikasikan sebagai bahan semen kelas 2 dimana material ini dapat diaktifkan atau diatur reaksi polimerisasinya dengan cahaya ([Arandi & Rabi, 2018](#)). TheraCal tidak mengandung air sehingga untuk reaksi hidrasinya bergantung pada air yang ada disekitarnya dan difusi air ke dalam materi. Oleh karena itu, pengaplikasian TheraCal ini disarankan pada dentin yang lembab ([Camilleri et al., 2014](#)).

TheraCal menunjukkan kemampuan pelepasan kalsium ([Camilleri, 2014](#); [Camilleri et al., 2014](#); [Gandolfi et al., 2012, 2015](#); [Yamamoto et al., 2017](#)). Bioavailabilitas dari ion kalsium memiliki peran penting dalam proliferasi dan diferensiasi yang diinduksi oleh material sel pulpa gigi manusia untuk pembentukan dari jaringan kelas yang sudah rusak atau tereliminasi ([Arandi & Rabi, 2018](#)).

Calcium-Enriched Mixture (CEM)

CEM terdiri dari senyawa kalsium yang berbeda, yaitu kalsium fosfat, CH, kalsium sulfat, kalsium silikat, kalsium klorida, kalsium karbonat dan kalsium oksida. Semen CEM adalah bubuk putih yang terdiri dari partikel hidrofilik yang terbentuk dengan adanya larutan basa air. Reaksi hidrasi bubuk menciptakan gel koloid yang mengeras dalam waktu kurang dari satu jam dan membentuk hidroksiapatit ([Asgary & Ahmadyar, 2013](#)).

Calcium Enriched Mixture (CEM) memiliki waktu pembentukan <1 jam, sifat alir alir lebih tinggi, dan ketebalan film lebih sedikit daripada mineral trioxide aggregate dan mampu membentuk hidroksiapatit di atas material dalam larutan garam normal ([Asgary, Eghbal, Parirokh, & Ghoddusi, 2009](#)). CEM dapat ditangani dengan baik dan dipasang di lingkungan berair yang menunjukkan karakteristik penanganan yang baik dan membentuk segel yang efektif bila digunakan sebagai bahan pengisi ujung akar. CEM juga memiliki kemampuan untuk menghasilkan hidroksiapatit dengan sumber ion endogen dan eksogen ([Asgary et al., 2008](#)).

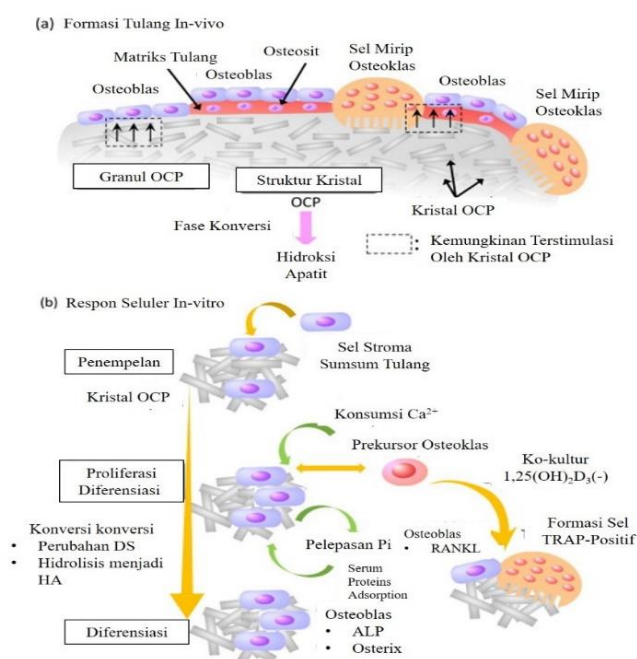
CEM memiliki waktu kerja 5 menit dan setting time <1 jam yang lebih rendah dibandingkan dengan MTA ([Asgary, Eghbal, Parirokh, Ghoddusi, et al., 2009](#)). Distribusi terbesar dari ukuran partikel CEM adalah dalam kisaran 0,5-2,5 μ m, memungkinkan penetrasi partikel ke dalam tubulus dentin dan, oleh karena itu, memberikan segel yang lebih baik ([Ghazvini et al., 2009](#)). Banyaknya partikel berukuran kecil dalam semen CEM berkontribusi pada waktu pengerasan yang lebih singkat, aliran yang lebih baik dan juga karakteristik film tipis dari bahan ini ([Kabbinala et al., 2015](#)).

Penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa dalam berbagai bentuk terapi pulpa vital (VPT), induksi pembentukan jembatan dentin pada CEM sebanding dengan MTA dan lebih unggul daripada CH. Studi perawatan pulpotomi lengkap menggunakan CEM, MTA, dan CH telah menunjukkan bahwa dibandingkan dengan CH, sampel dalam kelompok CEM menunjukkan inflamasi yang lebih rendah, peningkatan kualitas/ketebalan jembatan kalsifikasi, status vitalitas pulpa superior, dan morfologi sel odontoblas. Namun, tidak ada perbedaan signifikan yang diidentifikasi dibandingkan dengan MTA. Sitotoksitas CEM dibandingkan dengan MTA dan bahan restoratif menengah (IRM), dalam dua penelitian yang berbeda; penulis menunjukkan bahwa potensi sitotoksik CEM dan MTA keduanya tidak signifikan dan sebanding, dan kedua biomaterial secara signifikan lebih unggul dari IRM. Sebuah studi baru-baru ini membandingkan respon jaringan subkutan terhadap CEM dan MTA pada tikus menunjukkan bahwa tidak seperti MTA, CEM tidak menyebabkan nekrosis seluler setelah 1 minggu. Setelah 60 hari, tingkat peradangan pada kelompok CEM secara signifikan lebih rendah daripada kelompok MTA putih/abu-abu. Temuan signifikan lainnya adalah adanya kalsifikasi distrofik yang berdekatan dengan biomaterial, yang merupakan

indikasi potensi osteoinduktif (Asgary & Yadegari, 2012.; Ghoddusi *et al.*, 2008; Kangarlou *et al.*, 2009; Mohammad *et al.*, 2014; Mozayeni *et al.*, 2009; Tabarsi *et al.*, 2010).

Trikalسيوم Fosfat (TCP)

Senyawa kalsium fosfat seperti hidroksiapatit (HA) dan trikalسيوم fosfat (TCP) telah banyak digunakan sebagai bahan pengganti tulang dan bahan pengisi tulang dalam bedah gigi dan ortopedi karena keunggulannya, yaitu biokompatibilitas, osteokonduktivitas, sifat pengikatan tulang, serta kesamaannya dengan struktur fase mineral tulang asli. Namun, kelemahan seperti sulit dibentuk, kekuatan mekanik yang buruk, kerapuhan dan laju degradasi yang lambat telah membatasi penerapan HA sebagai perancah dalam rekayasa jaringan tulang. Scaffolds komposit HA dan biomaterial lainnya diharapkan dapat mengatasi kelemahan ini. Baru-baru ini, perhatian besar telah diberikan pada komposit senyawa kalsium fosfat dan polimer biodegradable tipe polilakton sintesis, seperti poli (*l*-laktida) (PLLA), PGA dan kopolimernya PLGA, karena polimer memiliki sifat mekanik yang baik, imunogenisitas rendah, dan toksisitas, serta tingkat degradasi yang dapat disesuaikan.



Gambar 2. Mekanisme Yang Mungkin Dari Regenerasi Tulang Yang Dirangsang Oleh OCP (Suzuki, 2013)

Kombinasi senyawa kalsium fosfat dan polimer tipe polilakton diharapkan dapat memanfaatkan kedua bahan tersebut untuk mendapatkan *scaffold* yang optimal untuk rekayasa jaringan tulang, karena memiliki karakteristik mendasar seperti bioaktivitas, kesamaan biomekanik, kemampuan proses, dan biodegradabilitas. Hal ini juga dapat mengurangi keasaman produk degradasi polimer tipe polilakton (Zheng *et al.*, 2011).

Oktakalsium Fosfat (OCP)

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa OCP ($Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$) adalah bahan osteokonduktif yang dapat meningkatkan regenerasi tulang di daerah yang berdekatan dengan OCP yang ditanamkan jika digunakan sebagai bahan pengisi pada defek tulang dari berbagai model hewan. Osteoblas yang sejajar dengan implan OCP dapat memulai deposisi tulang baru dari struktur yang terdiri dari partikel OCP dan protein non-kolagen, yang terakhir berasal dari protein serum yang bersirkulasi di sekitarnya (Suzuki, 2013). Struktur OCP ditumpuk secara

alternatif dengan lapisan terhidrasi. Berdasarkan struktur ini, OCP dapat menjadi precursor dan membentuk kristal apatit dan membentuk mineral jaringan keras, seperti enamel gigi melalui proses presipitasi dan hidrolisis (Suzuki, 2013).

Sangat mungkin bahwa osteoblas yang melekat pada permukaan granul OCP dapat dirangsang oleh setiap kristal OCP yang membentuk agregat granul. Mekanisme pembentukan tulang yang dirangsang OCP dapat dilihat pada **Gambar 2**. Sel stroma sumsum tulang menempel pada kristal OCP dan berproliferasi dan kristal OCP meningkatkan diferensiasi osteoblas. Pembentukan osteoklas dari sel prekursor osteoklas sumsum tulang yang berdekatan juga diinduksi oleh osteoblas karena regulasi RANKL yang diinduksi OCP (Takami *et al.*, 2009). Respon seluler ini maju selama konversi OCP menjadi HA. Proses konversi menginduksi perubahan fisikokimia di sekitar kristal OCP, termasuk pertukaran ion Ca^{2+} dan ion Pi dengan perubahan nilai DS, serta adsorpsi protein serum. Namun, osteokonduktivitas OCP sangat dikendalikan oleh stoikiometri (berbagai komposisi kimia) OCP (Miyatake *et al.*, 2009) dan struktur mikro kristal (Honda *et al.*, 2009). OCP non-stoikiometri, memiliki rasio molar Ca/P 1,37, yang merupakan rasio molar Ca/P yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan stoikiometri 1,33 dan produk yang dihasilkan dari tahap awal hidrolisis OCP dalam inkubasi air panas eksperimental, secara signifikan meningkatkan osteokonduktivitas dari OCP asli. Sebaliknya, kristal OCP besar, yang tumbuh menuju sumbu panjang kristal, secara nyata menekan osteokonduktivitas OCP (Honda *et al.*, 2009.).

KESIMPULAN

Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan, terdapat tujuh material bioaktif yang dapat digunakan untuk pertumbuhan sel punca, di antaranya: *Mineral trioxide aggregate*, Biodentin, Bioagregat, TheraCal, *Calcium-Enriched Mixture*, Trikalsium fosfat, dan Oktakalsium fosfat. Ketujuh material bioaktif tersebut umumnya tersusun dari komponen penting berupa kalsium fosfat atau kalsium silikat yang memiliki karakteristik masing-masing dengan mekanisme yang berbeda-beda dalam membantu pertumbuhan sel punca.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldakak, M. M. N., Capar, I. D., Rekab, M. S., & Abboud, S. (2016). Single-visit pulp revascularization of a nonvital immature permanent tooth using biodentine. *Iranian Endodontic Journal*, 11(3), 246–249. <https://doi.org/10.7508/iej.2016.03.020>
- Amalia, R., Chairunisa, F., Alfian, M. F., & Supartinah, A. (2019). Indonesia: Epidemiological profiles of early childhood caries. *Frontiers in Public Health*, 7(AUG). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00210>
- Apaydin, E. S., Shabahang, S., & Torabinejad, M. (2003). *Hard-Tissue Healing After Application of Fresh or Set MTA as Root-End-Filling Material*.
- Arandi, N. Z., & Rabi, T. (2018). TheraCal LC: From Biochemical and Bioactive Properties to Clinical Applications. In *International Journal of Dentistry* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/3484653>
- Asgary, S. (2014). Mineral trioxide aggregate and evidence-based practice. In *Mineral Trioxide Aggregate in Dentistry: From Preparation to Application* (Vol. 9783642551574, pp. 173–199). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55157-4_9
- Asgary, S., & Ahmadyar, M. (2013). Vital pulp therapy using calcium-enriched mixture: An evidence-based review. In *Journal of Conservative Dentistry* (Vol. 16, Issue 2, pp. 92–98). <https://doi.org/10.4103/0972-0707.108173>
- Asgary, S., Eghbal, M. J., Parirokh, M., & Ghoddusi, J. (2009). Effect of two storage solutions on surface topography of two root-end fillings. *Australian Endodontic Journal*, 35(3), 147–152. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2008.00137.x>
- Asgary, S., Eghbal, M. J., Parirokh, M., Ghoddusi, J., Kheirieh, S., & Brink, F. (2009). Comparison of Mineral Trioxide Aggregate's Composition with Portland Cements and

- a New Endodontic Cement. *Journal of Endodontics*, 35(2), 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.10.026>
- Asgary, S., Shahabi, S., Jafarzadeh, T., Amini, S., & Kheirieh, S. (2008). The Properties of a New Endodontic Material. *Journal of Endodontics*, 34(8), 990–993. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.05.006>
- Asgary, S., & Yadegari, Z. (n.d.). Cytotoxic effect of MTA and CEM cement in human gingival fibroblast cells. *Scanning electronic microscope evaluation Biocompatibility and Cytotoxicity View project Endodontic surgery View project CITATIONS SEE PROFILE*. <https://www.researchgate.net/publication/225294281>
- Barczak, K., Palczewska-Komsa, M., Sikora, M., & Buczkowska-Radlińska, J. (2020). Biodentine™ – use in dentistry. Literature review. *Pomeranian Journal of Life Sciences*, 66(2), 39–45. <https://doi.org/10.21164/pomjlifesci.666>
- Ber, B. S., Hatton, J. F., & Stewart, G. P. (2007). Chemical Modification of ProRoot MTA to Improve Handling Characteristics and Decrease Setting Time. *Journal of Endodontics*, 33(10), 1231–1234. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.06.012>
- Camilleri, J. (2014). Hydration characteristics of Biodentine and Theracal used as pulp capping materials. *Dental Materials*, 30(7), 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.03.012>
- Camilleri, J., Laurent, P., & About, I. (2014). Hydration of biodentine, theracal LC, and a prototype tricalcium silicate-based dentin replacement material after pulp capping in entire tooth cultures. *Journal of Endodontics*, 40(11), 1846–1854. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.06.018>
- Cervino, G., Fiorillo, L., Spagnuolo, G., Bramanti, E., Laino, L., Lauritano, F., & Cicciù, M. (2017). Interface between MTA and dental bonding agents: Scanning electron microscope evaluation. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 7(1), 64–68. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_521_16
- Cervino, G., Laino, L., D'Amico, C., Russo, D., Nucci, L., Amoroso, G., Gorassini, F., Tepedino, M., Terranova, A., Gambino, D., Mastroieni, R., Tözüm, M. D., & Fiorillo, L. (2020). Mineral trioxide aggregate applications in endodontics: A review. In *European Journal of Dentistry* (Vol. 14, Issue 4, pp. 683–691). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713073>
- da Fonseca, T. S., Silva, G. F., Guerreiro-Tanomaru, J. M., Delfino, M. M., Sasso-Cerri, E., Tanomaru-Filho, M., & Cerri, P. S. (2019). Biodentine and MTA modulate immunoinflammatory response favoring bone formation in sealing of furcation perforations in rat molars. *Clinical Oral Investigations*, 23(3), 1237–1252. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2550-7>
- De-Deus, G., Canabarro, A., Alves, G., Linhares, A., Senne, M. I., & Granjeiro, J. M. (2009). Optimal Cytocompatibility of a Bioceramic Nanoparticulate Cement in Primary Human Mesenchymal Cells. *Journal of Endodontics*, 35(10), 1387–1390. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.06.022>
- De-Deus, G., Petrucci, V., Gurgel-Filho, E., & Coutinho-Filho, & T. (n.d.). *MTA versus Portland cement as repair material for furcal perforations: a laboratory study using a polymicrobial leakage model*.
- Dziubińska, P., Jaskólska, M., Przyborowska, P., & Adamiak, Z. (2013). Stem cells in dentistry - Review of literature. In *Polish Journal of Veterinary Sciences* (Vol. 16, Issue 1, pp. 135–140). <https://doi.org/10.2478/pjvs-2013-0021>
- Farooq, I., Ali, S., Husain, S., Khan, E., & Hill, R. G. (2019a). Bioactive glasses-structure and applications. In *Advanced Dental Biomaterials* (pp. 453–476). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102476-8.00017-7>
- Farooq, I., Ali, S., Husain, S., Khan, E., & Hill, R. G. (2019b). Bioactive glasses-structure and applications. In *Advanced Dental Biomaterials* (pp. 453–476). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102476-8.00017-7>
- Gandolfi, M. G., Siboni, F., Botero, T., Bossù, M., Riccitiello, F., & Prati, C. (2015). Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: Biointeractivity, porosity,

- solubility and bioactivity of current formulations. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*, 13(1), 1–18. <https://doi.org/10.5301/jabfm.5000201>
- Gandolfi, M. G., Siboni, F., & Prati, C. (2012). Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *International Endodontic Journal*, 45(6), 571–579. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2012.02013.x>
- Gandolfi, M. G., Taddei, P., Tinti, A., & Prati, C. (2010a). Apatite-forming ability (bioactivity) of ProRoot MTA. *International Endodontic Journal*, 43(10), 917–929. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01768.x>
- Gandolfi, M. G., Taddei, P., Tinti, A., & Prati, C. (2010b). Apatite-forming ability (bioactivity) of ProRoot MTA. *International Endodontic Journal*, 43(10), 917–929. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01768.x>
- Ghazvini, S. A., Abdo Tabrizi, M., Kobarfard, F., Baghban, A. A., & Asgary, S. (2009). Ion release and pH of a new endodontic cement, MTA and Portland cement. In *Iranian Endodontic Journal* (Vol. 4, Issue 2).
- Ghoddusi, J., Afshari, J. T., Donyavi, Z., Brook, A., Disfani, R., & Esmaeelzadeh, M. (2008). Cytotoxic effect of a new endodontic cement and mineral trioxide aggregate on L929 line culture. In *IEJ* (Vol. 3, Issue 2).
- Giraud, T., Jeanneau, C., Rombouts, C., Bakhtiar, H., Laurent, P., & About, I. (2019). Pulp capping materials modulate the balance between inflammation and regeneration. In *Dental Materials* (Vol. 35, Issue 1, pp. 24–35). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.09.008>
- Goswami, M., Kumar, G., & Sharma, S. (2020). “Dental Stem Cells”: Awareness, knowledge, and attitude of dental professionals—A cross-sectional study. *Special Care in Dentistry*, 40(1), 90–96. <https://doi.org/10.1111/scd.12442>
- Honda, Y., Anada, T., Kamakura, S., Morimoto, S., Kuriyagawa, T., & Suzuki, O. (n.d.). *The Effect of Microstructure of Octacalcium Phosphate on the Bone Regenerative Property*.
- Jefferies, S. R. (2014). Bioactive and biomimetic restorative materials: A comprehensive review. part i. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 26(1), 14–26. <https://doi.org/10.1111/jerd.12069>
- Kabbinala, P., Chethena, K., & Kuttappa, M. (2015). Role of calcium-enriched mixture in endodontics. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 3(1), 80. <https://doi.org/10.4103/2321-4848.154950>
- Kangarlou, A., Sofiabadi, S., Yadegari, Z., & Asgary, S. (2009). Antifungal effect of calcium enriched mixture cement against *Candida albicans*. In *IEJ* (Vol. 4, Issue 3).
- Kaur, M., Singh, H., Dhillon, J. S., Batra, M., & Saini, M. (2017). MTA versus biodentine: Review of literature with a comparative analysis. In *Journal of Clinical and Diagnostic Research* (Vol. 11, Issue 8, pp. ZG01–ZG05). Journal of Clinical and Diagnostic Research. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25840.10374>
- Kheng Chng, H., Islam, I., Jin Yap, A. U., Wah Tong, Y., & Tiong Koh, E. (2005). *Properties of a New Root-End Filling Material*.
- Lapinska, B., Klimek, L., Sokolowski, J., & Lukomska-Szymanska, M. (2018). Dentine surface morphology after chlorhexidine application-SEM study. *Polymers*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/polym10080905>
- Laurent, P., Camps, J., & About, I. (2012). Biodentine TM induces TGF- β 1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *International Endodontic Journal*, 45(5), 439–448. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01995.x>
- Lin, Y. T., & Lin, Y. T. J. (2020). Success rates of mineral trioxide aggregate, ferric sulfate, and sodium hypochlorite pulpotomies: A prospective 24-month study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 119(6), 1080–1085. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.10.004>
- Lipski, M., Nowicka, A., Kot, K., Postek-Stefańska, L., Wysoczańska-Jankowicz, I., Borkowski, L., Andersz, P., Jarząbek, A., Grocholewicz, K., Sobolewska, E., Woźniak, K., & Drożdżik, A. (2018). Factors affecting the outcomes of direct pulp capping using

- Biodentine. *Clinical Oral Investigations*, 22(5), 2021–2029. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2296-7>
- Liu, Y., Liu, X. M., Bi, J., Yu, S., Yang, N., Song, B., & Chen, X. (2020). Cell migration and osteo/odontogenesis stimulation of iRoot FS as a potential apical barrier material in apexification. *International Endodontic Journal*, 53(4), 467–477. <https://doi.org/10.1111/iej.13237>
- Io Giudice, G., Cutroneo, G., Centofanti, A., Artemisia, A., Bramanti, E., Militi, A., Rizzo, G., Favalaro, A., Irrera, A., Io Giudice, R., & Cicciù, M. (2015). Dentin morphology of root canal surface: A quantitative evaluation based on a scanning electronic microscopy study. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/164065>
- Lopes, M. B., Soares, V. C. G., Fagundes, F. H. R., Gonini-Junior, A., Kaneshima, R. H., Guiraldo, R. D., Diz-Filho, E. B. S., Berger, S. B., Felizardo, K. R., & dos Santos, M. L. (2019). Analysis of molecular changes induced by mineral trioxide aggregate on sPLA2. *Brazilian Dental Journal*, 30(5), 453–458. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201902463>
- Malkondu, Ö., Kazandağ, M. K., & Kazazoğlu, E. (2014). A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. In *BioMed Research International* (Vol. 2014). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2014/160951>
- Mehrvarzfar, P., Abbott, P. v., Mashhadiabbas, F., Vatanpour, M., & Tour Savadkouhi, S. (2018). Clinical and histological responses of human dental pulp to MTA and combined MTA/treated dentin matrix in partial pulpotomy. *Australian Endodontic Journal*, 44(1), 46–53. <https://doi.org/10.1111/aej.12217>
- Mendi, A., Ulutürk, H., Ataç, M. S., & Yılmaz, D. (2019). Stem Cells for the Oromaxillofacial Area: Could they be a promising source for regeneration in dentistry? In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1144, pp. 101–121). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/5584_2018_327
- Miyatake, N., Kishimoto, K. N., Anada, T., Imaizumi, H., Itoi, E., & Suzuki, O. (2009). Effect of partial hydrolysis of octacalcium phosphate on its osteoconductive characteristics. *Biomaterials*, 30(6), 1005–1014. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.10.058>
- Mohammad, F. R., Negin, G., Mahsa, S., Sahar, S., & Mohammad, H. S. B. (2014). Effect of adding chlorhexidine to calcium enriched mixture (CEM) on its antimicrobial activity. *African Journal of Microbiology Research*, 8(24), 2393–2396. <https://doi.org/10.5897/ajmr2014.6642>
- Morsczech, C., & Reichert, T. E. (2018). Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. In *Expert Opinion on Biological Therapy* (Vol. 18, Issue 2, pp. 187–196). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1402004>
- Mozayani, M. A., Salem Milani, A., Marvasti, L. A., Abbas, F. M., & Modaresi, S. J. (2009). Cytotoxicity of Cold Ceramic Compared with MTA and IRM. In *IEJ* (Vol. 4, Issue 3).
- N Hegde, D. M., Attavar, D. S., & N, D. S. (2017). Bioactive Materials – a Review. *International Journal of Advanced Scientific and Technical Research*, 6(7), 0–7. <https://doi.org/10.26808/rs.st.i7v6.01>
- Narwal, A., Gupta, S., & Hooda, A. (2019). Dental stem cells – Sources and identification methods. *CHRISMED Journal of Health and Research*, 6(1), 1. https://doi.org/10.4103/cjhr.cjhr_110_18
- Nilsen, B. W., Jensen, E., Örtengren, U., & Michelsen, V. B. (2017). Analysis of organic components in resin-modified pulp capping materials: Critical considerations. *European Journal of Oral Sciences*. <https://doi.org/10.1111/eos.12347>
- Nowicka, A., Lipski, M., Parafiniuk, M., Sporniak-Tutak, K., Lichota, D., Kosierkiewicz, A., Kaczmarek, W., & Buczkowska-Radlińska, J. (2013). Response of human dental pulp capped with biodentine and mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 39(6), 743–747. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.01.005>

- Pitts, N. B., Zero, D. T., Marsh, P. D., Ekstrand, K., Weintraub, J. A., Ramos-Gomez, F., Tagami, J., Twetman, S., Tsakos, G., & Ismail, A. (2017). Dental caries. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>
- Rodrigues, E. M., Gomes-Cornélio, A. L., Soares-Costa, A., Salles, L. P., Velayutham, M., Rossa-Junior, C., Guerreiro-Tanomaru, J. M., & Tanomaru-Filho, M. (2017). An assessment of the overexpression of BMP-2 in transfected human osteoblast cells stimulated by mineral trioxide aggregate and Biodentine. *International Endodontic Journal*, 50, e9–e18. <https://doi.org/10.1111/iej.12745>
- Sarkar, N. K., Caicedo, R., Ritwik, P., Moiseyeva, R., & Kawashima, I. (2005). Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 31(2), 97–100. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000133155.04468.41>
- Selwitz, R. H. (2007). Dental caries. In *www.thelancet.com* (Vol. 369). *www.thelancet.com*
- Serin Kalay, T. (2019). Effects of intracoronal bleaching agents on the surface properties of mineral trioxide aggregate. *Odontology*, 107(4), 465–472. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00418-6>
- Siboni, F., Taddei, P., Prati, C., & Gandolfi, M. G. (2017). Properties of NeoMTA plus and MTA plus cements for endodontics. *International Endodontic Journal*, 50(Special Issue 2), e83–e94. <https://doi.org/10.1111/iej.12787>
- Simila, H. O., Karpukhina, N., & Hill, R. G. (2018). Bioactivity and fluoride release of strontium and fluoride modified Biodentine. *Dental Materials*, 34(1), e1–e7. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.10.005>
- Sui, B., Chen, C., Kou, X., Li, B., Xuan, K., Shi, S., & Jin, Y. (2019). Pulp Stem Cell–Mediated Functional Pulp Regeneration. In *Journal of Dental Research* (Vol. 98, Issue 1, pp. 27–35). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0022034518808754>
- Sutjipto, R. W., & Kuntari, S. (2014). *Prevalensi early childhood caries dan severe early childhood caries pada anak prasekolah di Gunung Anyar Surabaya (The prevalences of early childhood caries and severe early childhood caries in preschool children at Gunung Anyar Surabaya)* (Vol. 47, Issue 4).
- Suzuki, O. (2013). Octacalcium phosphate (OCP)-based bone substitute materials. In *Japanese Dental Science Review* (Vol. 49, Issue 2, pp. 58–71). <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.01.001>
- Tabarsi, B., Parirokh, M., Eghbal, M. J., Haghdoust, A. A., Torabzadeh, H., & Asgary, S. (2010). A comparative study of dental pulp response to several pulpotomy agents. *International Endodontic Journal*, 43(7), 565–571. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01711.x>
- Takami, M., Mochizuki, A., Yamada, A., Tachi, K., Zhao, B., Miyamoto, Y., Anada, T., Honda, Y., Inoue, T., Nakamura, M., Suzuki, O., & Kamijo, R. (n.d.). *Osteoclast Differentiation Induced by Synthetic Octacalcium Phosphate Through Receptor Activator of NF- κ B Ligand Expression in Osteoblasts*.
- Tran, X. v., Gorin, C., Willig, C., Baroukh, B., Pellat, B., Decup, F., Opsahl Vital, S., Chaussain, C., & Boukpepsi, T. (2012). Effect of a calcium-silicate-based restorative cement on pulp repair. *Journal of Dental Research*, 91(12), 1166–1171. <https://doi.org/10.1177/0022034512460833>
- Tsutsui, T. W. (2020). Dental pulp stem cells: Advances to applications. In *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications* (Vol. 13, pp. 33–42). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S166759>
- Tu, M. G., Sun, K. T., Wang, T. H., He, Y. Z., Hsia, S. M., Tsai, B. H., Shih, Y. H., & Shieh, T. M. (2019). Effects of mineral trioxide aggregate and bioceramics on macrophage differentiation and polarization in vitro. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(10), 1458–1465. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.07.010>
- Veiga, N., Aires, D., Douglas, F., Pereira, M., Vaz, A., Rama, L., Silva, M., Miranda, V., Pereira, F., Vidal, B., Plaza, J., Bexiga, F., & Veiga, N. (2016). Scient Open Access Exploring the World of Science Dental Caries: A Review. *J Dent Oral Health*, 2. www.scientonline.org

- Winning, L., el Karim, I. A., & Lundy, F. T. (2019). A Comparative Analysis of the Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells and Development*, 28(15), 1050–1058. <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0023>
- Yamamoto, S., Han, L., Noiri, Y., & Okiji, T. (2017). Evaluation of the Ca ion release, pH and surface apatite formation of a prototype tricalcium silicate cement. *International Endodontic Journal*, 50, e73–e82. <https://doi.org/10.1111/iej.12737>
- Yan, P., Yuan, Z., Jiang, H., Peng, B., & Bian, Z. (2010). Effect of bioaggregate on differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *International Endodontic Journal*, 43(12), 1116–1121. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01786.x>
- Youssefi, M. A., & Afroughi, S. (2020). Prevalence and Associated Factors of Dental Caries in Primary Schoolchildren: An Iranian Setting. *International Journal of Dentistry*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8731486>
- Zarra, T., Lambrianidis, T., Vasiliadis, L., & Gogos, C. (2018). Effect of curing conditions on physical and chemical properties of MTA+. *International Endodontic Journal*, 51(11), 1279–1291. <https://doi.org/10.1111/iej.12938>
- Zhang, H., Pappen, F. G., & Haapasalo, M. (2009). Dentin Enhances the Antibacterial Effect of Mineral Trioxide Aggregate and Bioaggregate. *Journal of Endodontics*, 35(2), 221–224. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.11.001>
- Zheng, L., Yang, F., Shen, H., Hu, X., Mochizuki, C., Sato, M., Wang, S., & Zhang, Y. (2011). The effect of composition of calcium phosphate composite scaffolds on the formation of tooth tissue from human dental pulp stem cells. *Biomaterials*, 32(29), 7053–7059. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.004>

