

**DİŞ HEKİMLİĞİNDE KÖK HÜCRE VE DENTAL PULPA KÖK HÜCRELERİ****STEM CELLS IN DENTISTRY AND DENTAL PULP STEM CELLS****Çiğdem ATALAYIN<sup>1</sup>****Zeynep ERGÜCÜ<sup>2</sup>****Hüseyin TEZEL<sup>3</sup>****ÖZET**

Rejeneratif tıp alanında biyolojik olarak güvenli ve etik sorun oluşturmayan hücre kaynaklarının bulunması büyük önem taşımaktadır. Diğer kök hücre elde etme yöntemlerine göre daha az invaziv olması ve etik sorunlar taşımaması nedeniyle diş pulpası kök hücreleri, son zamanlarda üzerinde önemle durulan bir araştırma konusu haline gelmiştir. Klinik diş hekimliği ve temel biyoloji bilimini birleştirerek diş hekimliği pratiğine doku rejenerasyonunu bir tedavi seçeneği olarak sunacak olan diş pulpası kök hücre çalışmaları, özellikle dentin, pulpa, sement, periodontal ligament gibi dokuların oluşturulması ve bu sayede hasarlı dokunun tamirine yöneliktir.

Bu derlemenin amacı kök hücrelerin genel özellikleri ve diş pulpası kök hücreleri ile ilgili literatürleri gözden geçirmek ve sonuçlarını incelemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Rejeneratif tıp, kök hücre, diş pulpası kök hücresi, farklılaşma, multipotent.

**SUMMARY**

In regenerative medicine, obtaining biologically reliable cell sources without causing any ethical problems has a critical importance. Isolating stem cells from dental pulp is relatively a non-invasive technique compared to other isolation methods and also it causes no ethical problems. Therefore, it has been the focus of research for regenerative medicine and dentistry in the recent years. Researches on dental pulp stem cell, presenting tissue regeneration as a treatment alternative to the dentistry by means of clinical dentistry together with basic biology, are based on the formation of dentin, pulp, cementum or periodontal ligament to elicit the repair of injured tissues.

The aim of this review is to investigate the current literature about general stem cell characteristics, dental pulp stem cells and evaluate the results.

**Key Words:** Regenerative medicine, stem cell, dental pulp stem cell, differentiation, multipotency

**Makale Gönderiliş Tarihi : 02.11.2010**

**Yayına Kabul Tarihi : 24.01.2011**

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Dt.

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Doç. Dr.

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

## GİRİŞ

Medikal tedavileri destekleyen hücre kombinasyonları, mühendislik materyalleri ve uygun biyokimyasal faktörlerin kullanımı ile biyolojik fonksiyonların yerine getirilmesi ve tedavi edilmesini amaçlayan rejeneratif (yenileyici) tıp; çeşitli hastalıklar, kanser ve doğumsal bozukluklar sonucu hasar gören doku ve organların işlevselliğinin onarılması ve iyileştirilmesi açısından önemli bir yere sahiptir<sup>32</sup>.

Hasara uğramış bir organın fonksiyonlarını düzeltmek için yerine yenisini koymaktan daha iyi bir seçenek yoktur. Buradan hareketle birçok kaynaktan elde edilebilen, vücudun çeşitli doku ve hücre tiplerine dönüşebilen, hasarlı bölgeleri tamir ederek pek çok sağlık sorununun tedavisine ışık tutabilecek olan kök hücreler, rejeneratif tıp uygulamalarının temelini oluşturmaktadır. Kök hücre tedavisinin esası; kişinin kendi hücrelerinin olağan işlevlerini yitirdiği bölgelere kök hücre enjekte edilmesine dayanır.

Kök hücreler, uzun zaman dilimleri boyunca bölünebilme, kendini yenileyebilme ve özelleşmiş hücrelere kaynaklık etme (plastisite-farklılaşma) niteliklerine sahip özelleşmemiş hücrelerdir<sup>39</sup>.

Kök hücreler, elde edildikleri kaynağa göre embriyonal (fetal) veya erişkin (postnatal) kök hücreler olarak sınıflandırılabilir<sup>9</sup>. Embriyonik kök hücreler, embriyodan köken almaktadır ve bütün dokuları oluşturabilme yeteneğine sahiptirler<sup>27,36</sup>. Erişkin kök hücreleri (somatik veya postnatal kök hücreler) ise kemik iliği<sup>18</sup>, göbek kordon kanı<sup>4</sup>, periferik kan<sup>51</sup>, amniyotik sıvı<sup>38</sup>, plasenta membranı<sup>28</sup>, nazal mukozası<sup>31</sup>, iç kulak<sup>25</sup>, diş pulpası<sup>13</sup>, santral sinir sistemi<sup>19</sup>, deri epidermisi<sup>34</sup>, sindirim kanalı<sup>37</sup>, iskelet kası<sup>49</sup>, kornea<sup>5</sup>, retina<sup>45</sup>, pankreas<sup>3</sup>, karaciğer<sup>23</sup>, kalp<sup>22</sup>, yağ dokusu<sup>52</sup> ve akciğer<sup>47</sup> gibi çeşitli dokulardan izole edilebilmektedir.

Kök hücreler, somatik üç germ yaprağına doğru gösterdikleri farklılaşma yetenekleri açısından 'totipotent', 'pluripotent' ve 'multipotent' olarak sınıflandırılmaktadır<sup>32</sup>. Totipotent hücreler, zigot evresindeki sekiz hücrelik blastomerdeki sınırsız farklılaşma potansiyeline sahip hücrelerdir. Totipotent özelliği bilinen tek kök hücre tipi, embriyonun gelişim sürecinde organizmayı oluşturan tüm doku ve hücre çeşitlerine farklılaşma kapasitesine sahip, fer-

tilize yumurta hücrelidir<sup>2</sup>. Pluripotent kök hücreler, mezodermal (kemik, kas, kıkırdak, kan vb.), ektodermal (nöron, deri, saç vb.) ve endodermal (hepatositler, pankreatik beta hücreleri, sindirim sistemi hücreleri vb.) kökenli olmak üzere, vücuttaki farklılaşmış tüm hücre tiplerini oluşturabilme potansiyeline sahip embriyonik germ hücreleridir. Multipotent kök hücreler ise erişkin bireylerin dokularında var olan ve tek bir germ yaprağına ait hücrelere farklılaşabilen hücrelerdir. Embriyonik kök hücrelerin farklılaşma yeteneğinin (plastisite) erişkin kök hücrelerinden daha fazla olması, bu hücreleri daha değerli kılmaktadır<sup>10</sup>. Ancak embriyonik kök hücrelerin elde edilmesinde süregelen etik ve yasal tartışmalar<sup>32</sup> ve teratom oluşma riski<sup>46</sup> nedeniyle araştırmacılar erişkin kök hücreler üzerine odaklanmıştır.

Embriyonik dönemde diş tabakasının gelişimi ektodermden kaynaklanmaktadır. Ektodermal yapı diş germlerini oluştururken, nöral kret hücreleri dental papil ve dental foliküle farklılaşmaktadır. Bu nedenle dental dokular ektodermal kaynaklı nöral kret hücrelerini de kapsayan mezenkimal bileşenler içermektedir. Diş gelişimi evresinde pek çok tipteki kök hücre ve progenitör hücre rol almaktadır. Bunlar; dental epiteliyal kök hücreler, dental pulpa ile ilişkili olan dental pulpa kök hücreleri (DPSC<sub>S</sub>), süt diş pulpası kök hücreleri (SHED<sub>S</sub>), apikal papilladan elde edilen kök hücreler (SCAP<sub>S</sub>) ve periodonsiyum ile ilişkili olan periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC<sub>S</sub>) ve dental folikül progenitör hücreleridir<sup>30</sup>.

Dental epiteliyal kök hücreler, dental epiteliyal dokular içinde bulunan, kemirgenlerin keser dişlerinde sürekli rejenerasyonu (uzamayı) sağlayan, insan dişlerinde ise sürme sonrası dönemde ortadan kalkan farklılaşmamış hücrelerdir<sup>30</sup>.

Diş pulpası kök hücreleri (DPSC<sub>S</sub>), yüksek proliferasyon gösterebilen, klonlanabilen, yüksek plastisite yeteneğine sahip, sürme sonrası dönemde yok olmayan multipotent özellikteki mezenkimal kök hücrelerdir<sup>13</sup>.

Başlıca pulpa kök hücre kaynakları arasında çekilmiş 20 yaş dişleri, çekilmiş/sürmüş süt dişleri ve ortodontik tedavi veya travma, periodontal hastalık nedeniyle çekilen dişler bulunmaktadır. Diş pulpası kök hücre çalışmalarında çekim endikasyonu bulun-

ması ve kolayca elde edilebilmesinden dolayı sıklıkla 20 yaş dişleri kullanılmaktadır. Ayrıca bu dişlerin en son gelişen dişler olması nedeniyle, gelişimin erken döneminde yakalandığında pulpa dokusu açısından zengin olduğu da bildirilmektedir<sup>11,26</sup>.

Süt diş pulpasından elde edilen kök hücrelerin (SHED<sub>S</sub>) ise yetişkin diş pulpasına oranla daha fazla proliferasyon oranına ve hücre popülasyonuna sahip olduğu, daha immatür özellikteki multipotent hücrelerden oluştuğu, ancak diş pulpası kök hücreleri (DPSC<sub>S</sub>) gibi kompleks pulpa-dentin yapısı oluşturmadığı bildirilmiştir<sup>29,42</sup>.

Apikal papilladan elde edilen kök hücreler, diş gelişiminin oldukça erken evrelerinde gömülü dişler veya keser dişlerin dental papilinden elde edilir. Diş pulpası kök hücrelerine oranla daha fazla dentin oluşturabilme (rejenerasyon) kapasitesine sahiptir, ancak elde edilmesi çoğunlukla gelişimin erken evresindeki gömük dişlerde çekim endikasyonu bulunmaması nedeniyle zordur. Matur pulpaya oranla daha fazla kök hücre içerdikleri ve periodontal ligament kök hücreleri ile birlikte kullanıldığında bağ doku (konnektif doku) oluşumu sağladıkları bildirilmiştir<sup>20,30</sup>.

Periodontal ligament kök hücreleri, çekilmiş dişlerin kök yüzeylerinden elde edilirler ve periodonsiyum benzeri doku ve hücrelere farklılaşabilirler. Bu hücrelerin koloni oluşturabildikleri, ancak *in vitro* osteojenik farklılaşma potansiyellerinin düşük olduğu, buna karşın farelere transplante edildiklerinde doku rejenerasyonu ve periodontal tamir sağladıkları bildirilmiştir<sup>14,41</sup>.

Diş folikülü progenitör hücreleri, periodontal gelişimin erken evrelerinde Hertwig epitel kını ile dentinden ayrılan dental folikül epiteliyal hücre tabakasında yer alır. 20 yaş dişi çekimi sonrası kolayca elde edilebilen dental folikül; osteoblast, alveol kemik, periodontal ligament-fibroblast veya sementoblast oluşturacak progenitör hücrelere sahiptir<sup>15</sup>. Kök hücreler farklılaşmış hücreleri oluştururken; kök hücrelerden 'progenitör' hücrelere ve son olarak da 'prekürsör' hücrelere doğru tek yönlü bir geçiş olduğu bilinmektedir. Kök hücreler proliferasyon için ilk uyarıyı aldıklarında, progenitör ve prekürsör geçiş aşamasına ilerleyebilmekte ve yeni uyarı alana kadar durgun konumlarına geri dönebilmektedir. Ancak,

progenitör ve prekürsör hücrelerin tekrar kök hücre konumuna dönmesi mümkün değildir. Kök hücreden prekürsör hücreye doğru geçişte en ilkel kök hücre en yüksek çoğalma ve en düşük farklılaşma yeteneğine sahip iken, prekürsör hücreler düşük çoğalma potansiyeline sahiptirler ve kolayca farklılaşabilirler<sup>24</sup>. Buradan hareketle, progenitör özellikteki diş folikül hücrelerinin daha düşük çoğalma potansiyeline karşın, diş dokularına doğru daha kolay farklılaşabileceği açıktır.

Diş pulpası son zamanlarda üzerinde önemle durulan ve çeşitli kök hücre araştırmalarında kullanılan önemli bir kök hücre kaynağıdır. Diş pulpası kök hücrelerinin elde edilmesinin oldukça kolay olması ve etik bir sorun taşımaması, elde edilen kök hücre ekstraksiyonunun yüksek etkinlik göstermesi, yüksek farklılaşma potansiyeline sahip olması, biyomateriyallerle birlikte gerçekleştirilen uygulamalarda dokuların yeniden yapılandırılması için etkin şekilde kullanımlarının mümkün olması, yaşam sürelerinin uzun olması ve güvenli olarak dondurularak saklanabilmelerinin (kriyoprezervasyonlarının) mümkün olması gibi özellikleri, bu hücrelerin tedavi amaçlı uygulamalar açısından gerekli tüm nitelikleri taşımasını sağlamıştır<sup>44</sup>.

Sağlıklı insan dişinden elde edilen diş pulpası kök hücrelerinin dondurularak saklandıktan sonra çözdürülmesiyle elde edilen yüksek canlılık oranları, bu hücrelerin gerektiğinde kullanılmak üzere örnek saklama bankalarında da saklanabileceğini ortaya koymuştur<sup>50</sup>.

Üçüncü büyük azı dişlerden elde edilen insan diş pulpası kök hücrelerinin odontoblastlara,<sup>12</sup> osteoblastlara,<sup>21</sup> yağ hücrelerine,<sup>12,20</sup> iskelet ve düz kas hücrelerine,<sup>6</sup> endotel hücrelerine,<sup>6</sup> kıkırdak hücrelerine,<sup>50</sup> ve sinir hücrelerine<sup>50</sup> farklılaşabildiği gösterilmiştir. Diş pulpası kök hücrelerinin mezenkimal ve mezenkimal olmayan dokuların hücrelerine farklılaşabilmesi, bu özellikleriyle dentin, periodontal doku, kemiksi kıkırdak dokuların onarılmasında, başışıklık sistemi, kas hastalıkları ve bağ doku hasarlarının tedavisine yönelik klinik uygulamalarda önemli bir kullanım potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir<sup>44</sup>.

Diş hekimliği alanındaki kök hücre çalışmalarının hedefi; kraniyofasyal rejenerasyon dudak ve

damak yarıklarının tedavisi, dişeti ve periodontal ligament rejenerasyonu, dentin ve pulpa rejenerasyonudur. Kök hücre çalışmalarıyla ilişkili olarak hem Türkiye’de hem de dünyada olumlu gelişmeler söz konusudur. Klinik diş hekimliği ve temel biyoloji bilimini birleştirerek diş hekimliği pratiğine doku rejenerasyonunu bir tedavi seçeneği olarak sunacak olan diş pulpası kök hücre çalışmaları, özellikle dentin, pulpa, sement, periodontal ligament gibi dokuların oluşturulması ve bu sayede hasarlı dokunun tamirini hedef almaktadır. Pulpa kök hücre çalışmalarının temelinde kök hücre, büyüme faktörleri (morfojenler) ve taşıyıcı (scaffold) üçlüsü yer almaktadır. Günümüzde izolasyonu ve dondurularak saklanabilmesi mümkün hale gelmiş olan diş pulpası kök hücrelerinin, karakterizasyonlarının sağlanarak fenotipik özelliklerinin belirlenmesi, diğer hücre ve doku tiplerine farklılaşması ve bu farklılaşmada rol oynayan mekanizmaların açıklanması bu hücrelere ilişkin tasarlanan uygulamalar için anahtar öğeleri oluşturmaktadır.

Günümüz diş hekimliği pratiğinde hasarlı diş dokusu çeşitli sentetik materyaller ile restore edilmektedir. Ancak son dönemde diş pulpası kök hücre çalışmaları ve doku mühendisliği teknikleri ile bu alanda yeni bir tedavi konseptinin oluşturulabileceği umudu doğmuştur. Diş pulpası kök hücrelerinin potansiyellerinin ve özelliklerinin tam olarak anlaşılması, klinik tedavi modelleri geliştirilmesi, dental hastalıklara yeni bir tedavi alternatifi oluşturulması açısından yarar sağlayacaktır. Bu kapsamda, diş pulpası kök hücresi, büyüme faktörü ve taşıyıcı (scaffold) üçlüsünden oluşan rejeneratif diş hekimliğini hedefleyen diş doku mühendisliği konsepti, üzerinde çalışılması gereken önemli ve umut verici bir konu haline gelmiştir.

Son dönemdeki araştırmalarda insanın kendi dokusundan diş dokusuna benzer bir yapı oluşturulmaya çalışılmaktadır<sup>1,7,8,16,35,40,43</sup>. Uzun dönemde hedeflenen ise tamamen canlı bir diş organının oluşturulmasıdır<sup>7,8,35,40</sup>. Diş pulpası kök hücrelerinin, dentin üzerine ekiminin yapıldığı bir çalışmada polarize hücre gövdeli, odontoblast-benzeri hücrelere dönüşüm gösterdiği ve mevcut dentin kanallarına uzantılar oluşturduğu bildirilmiştir<sup>16</sup>. İmmun sistemi baskılanmış farenin sırtına transplante edilen dental pulpa kök hücrelerinin dentin-pulpa kompleksine benzeri bir

yapı oluşturduğu belirtilmiştir<sup>1,12,13,43</sup>. Kök hücre, büyüme faktörleri ve taşıyıcı (scaffold) üçlüsünden oluşan diş doku mühendisliği konsepti, pulpa kuafajı ve kanal tedavisi uygulamaları için alternatif oluşturabilir. Hücresel pulpa tedavisi için, dental pulpa kök hücrelerinin izolasyonu, manipasyonu, farklılaştırılması ve üç boyutlu doku oluşumunu indükleyecek yöntemlerin geliştirilmesi gereklidir<sup>33</sup>. *In vivo* hayvan modelleri ile bir dişin bütünüyle oluşturulması mümkün olsa da,<sup>7,8,35</sup> dişin şekli, boyutu, büyümesi ve sürmesi ile ilişkili sorunlar henüz çözülememiştir<sup>48</sup>.

Diş pulpası kök hücreleri, kolayca elde edilebilme avantajlarının yanında oldukça yüksek derecede popülasyon artışı göstererek hücresel tedavi için yeterli hücre sayısına kolayca ulaşabilme potansiyeline de sahiptir ve bu sayede otolog kök hücre transplantasyonu için önemli bir kök hücre kaynağıdır<sup>12,13,17</sup>. Diş pulpası kök hücrelerinin *in vivo* olarak dentin/pulpa ve kemik dokusundaki rejenerasyon kapasitesi gösterilmiş olmakla birlikte *in vitro* ortamda kök hücre özelliğinin devamlılığını ve *in vivo* ortamda optimal doku rejenerasyonu inceleyen kapsamlı çalışmaların gerekliliği açıkça ortadadır.

#### KAYNAKLAR

1. Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsiu TW, Fisher LW, Gronthos S, Gehron Robey P, Shi S. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. *J Dent Res* 2003; 82: 976-981.
2. Blau HM, Brazelton TR, Weimman JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell* 2001; 106: 829-841.
3. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarikiewicz K, Song KH, Sharma A. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7999-8004.
4. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Arny M, Thomas L, Boyse EA. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3828-3832.
5. Chen Z, De Paiva CS, Luo L, Kretzer FL, Pflugfelder SC, Li DQ. Characterization of putative stem cell phenotype in human limbal epithelia. *Stem Cells* 2004; 22: 355-366.
6. d’Aquino R, Graziano A, Sampaolesi M, Laino G, Pirozzi G, De Rosa A, Papaccio G. Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endothelocytes: a pivotal synergy leading to adult bone tissue formation. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1162-1171.
7. Dualibi MT, Dualibi SE, Young CS, Barlett JD, Vacanti JP, Yelick PC. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *J Dent Res* 2004; 83: 523-528.

8. Dualibi SE, Dualibi MT, Zhang W, Asrican R, Vacanti JP, Yelick PC. Bioengineering dental tissues grow in the rat jaw. *J Dent Res* 2008; 87: 745-750.
9. Fortier LA. Stem Cells: Classifications, controversies and clinical applications. *Vet Surg* 2005; 34: 452-455.
10. Gardner RL. Stem Cells: potency, plasticity and public perception. *J Anat* 2002; 200: 277-282.
11. Graziano A, d'Aquino R, Laino G, Papaccio G. Dental pulp stem cells. A promising tool for bone regeneration. *Stem Cell Rev* 2008; 4: 21-26.
12. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, DenBesten P, Robey PG, Shi S. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002; 81: 531-535.
13. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCS) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13625-13630.
14. Gronthos S, Mrozik K, Shi S, Bartold PM. Ovine periodontal ligament stem cells: isolation, characterization and differentiation potential. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 310-317.
15. Handa K, Saito M, Yamauchi M, Kiyono T, Sato S, Terenaka T, Narayanan SA. Cementum matrix formation in vivo by cultured dental follicle cells. *Bone* 2001; 31:606-611.
16. Huang GT, Shagramanova K, Chan SW. Formation of odontoblastlike cells from cultured human dental pulp cells on dentin in vitro. *J Endod* 2006; 32: 1066-1073.
17. Iohara K, Nakashima M, Ito M, Ishikawa M, Nakashima A, Akamine A. Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Dent Res* 2004; 83: 590-595.
18. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Kene CD, Ortiz-Gonzalez XR. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418: 41-49.
19. Johe KK, Hazel TG, Muller T, Dugich-Djordjevic MM, McKay RD. Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system. *Genes Dev* 1996; 10: 3129-3140.
20. Jo YY, Lee HJ, Kook SY, Choung HW, Park JY, Choung JH, Choung YH, Kim ES, Yang HC, Choung PH. Isolation and characterization of postnatal stem cells from human dental tissues. *Tissue Eng* 2007; 13: 767-773.
21. Laino G, d'Aquino R, Graziano A, Lanza V, Carinci F, Naro F, Pirozzi G, Papaccio G. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1394-1402.
22. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y, Woodard S. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature* 2005; 433: 647-653.
23. Lemire JM, Shiojiri N, Fausto N. Oval cell proliferation and the origin of small hepatocytes in liver injury induced by D-galactosamine. *Am J Pathol* 1991; 139: 535-552.
24. Lemischka IR. Microenvironmental regulation of hematopoietic stem cells. *Stem Cells* 1997; 15: 63-68.
25. Li H, Liu H, Heler S. Pluripotent stem cells from the adult Mouse inner ear. *Nat Med* 2003; 9: 1293-1299.
26. Liu H, Gronthos S, Shi S. Dental Pulp Stem Cells. *Methods Enzymol* 2006; 419: 99-113.
27. Maria OM, Khosravi R, Mezey E, Tran SD. Cells from bone marrow that evolve into oral tissues and their clinical applications. *Oral Dis* 2007; 13: 11-16.
28. Miki T, Lehmann T, Cai H, Stolz DB, Strom SC. Stem cell characteristics of amniotic epithelial cells. *Stem Cells* 2005; 23: 1549-1559.
29. Miura M, Gronthos S, Zhao M et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5807-5812.
30. Morsezeck C, Schmalz G, Reichert TE, Völlner F, Galler K, Driemel O. Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clin Oral Invest* 2008; 12: 113-118.
31. Murrel W, Féron F, Wetzig A, Cameron N, Splatt K, Bellele B, Bianco J, Perry C, Lee G, Mackay-Sim A. Multipotent stem cells from adult olfactory mucosa. *Dev Dyn* 2005; 233: 496-515.
32. Murray PE, Hargreaves KM. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *Regenerative Endodontics* 2007; 33: 377-390 .
33. Nakashima M, Reddi AH. The application of bone morphogenetic protein to dental tissue engineering. *Nat Biotech* 2003; 21: 1025-1031.
34. Niemann C, Watt FM. Designer skin: lineage commitment in postnatal epidermis. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 185-192.
35. Ohazama A, Modino SA, Miletich I, Sharpe PT. Stem-cell based tissue engineering of murine teeth. *J Dent Res* 2004; 83: 518-522.
36. Özel BH, Ozan E, Dabak DÖ. Embriyonik Kök Hücreler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 333-341.
37. Potten CS. Stem cells in gastrointestinal epithelium. Numbers, characteristics and death. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci* 1998; 353: 821-830.
38. Prusa AR, Marton E, Rosner M, Bernanschek G, Hengstschläger M. Oct-4 expressing cells in human amniotic fluid: a new source for stem cell research?. *Hum Reprod* 2003; 18: 1489-1493.
39. Rao MS. Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem Cells Dev* 2004; 13: 452-455.
40. Sartaj R, Sharpe P. Biological tooth replacement. *J Anat* 2006; 209: 503-509.
41. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004; 364: 149-155.
42. Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S. The efficacy off mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res* 2005; 8: 191-199.
43. Takeda T, Tezuka Y, Horiuchi M, Hosono K, Iida K, Hatekeyama D, Miyaki S, Kunisida T, Shibata T, Tezuka K. Characterization of dental pulp stem cells of human tooth germs. *J Dent Res* 2008; 87: 676-681.
44. Todorović V, Marković D, Milošević-Jovčić N, Petakov M, Balint B, Čolić M, Milenković A, Čolak I, Jokanović V, Nikolić N. Dental pulp stem cells-potential significance in regenerative medicine. *Stom Glas* 2008; 55: 170-178.
45. Tropepe V, Coles BL, Chiasson BJ, Horsford DJ, Elia AJ, McInnes RR. Retinal stem cells in adult mammalian eye. *Science* 2000; 287: 2032-2036.
46. Weissman IL. Stem Cells : units of development, units of regeneration and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168.

47. Wu M, Wei YQ. Development of respiratory stem cells and progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2004; 13: 607-613.
48. Yu J, Shi J, Jin Y. Current approaches and challenges in making a bio-tooth. *Tissue Eng* 2008; 14: 307-319.
49. Zammit P, Beauchamp J. The skeletal muscle satellite cells: stem cell or son of stem cell?. *Differentiation* 2001; 68: 193-204.
50. Zhang W, Walboomers XF, Shi S, Fan M, Jansen JA. Multilineage differentiation potential of stem cells derived human dental pulp after cryopreservation. *Tissue Eng* 2006; 12: 2813-2823.
51. Zhao Y, Glesne D, Huberman EA. Human peripheral blood monocyte-derived subset acts as pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2426-2431.
52. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211-228.

**Yazışma Adresi**

Dt. Çiğdem ATALAYIN

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı', İzmir

e-posta: dtcatalayin@gmail.com