



# Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

## Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

### Kök Hücreler, Dental Pulpa Kök Hücreleri ve Klinik Uygulamaları

Stem Cells, Dental Pulp Stem Cells and Their Clinical Applications

Derin Atasever<sup>1</sup>, Özgün Selim Germiyan<sup>2</sup>, Yiğit Uyanıkgil<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### ABSTRACT

Stem cells as one of the most important research topics in recent years; They have become an important part of tissue engineering and regenerative medicine studies because they can be easily accessed and reproduced, are successful in tissue repair and renewal, have a regulatory effect on the immune system (immunomodulator), can be isolated from different tissues and can differentiate into many cell types. Stem cells are frequently used in drug and treatment research, in more detailed examination of the formation mechanisms, effects and possible consequences of diseases, in cell culture studies, in the development of functional tissues in the laboratory environment, in cell therapies, and in damaged tissue and organ regeneration.

Cells with high proliferative properties, separated enzymatically from adult dental pulp; It was defined as "dental pulp stem cell" for the first time and this term was introduced into the literature. In addition, dental pulp stem cells have been successfully isolated for the first time and it has been reported that they can differentiate into odontoblast-like structures and form a dentin/pulp-like complex, contributing to dentinogenesis. After this study, research on dental pulp stem cells in the field of medicine and dentistry has gained great momentum and has continued to this day.

**Key words:** Dental pulp stem cells, Regeneration skills of stem cells, Use of stem cells in dentistry

#### ÖZET

Son yıllardaki en önemli araştırma konularından biri olan kök hücreler; kolay bir şekilde ulaşılabilirliği ve çoğaltılabilirliği, doku tamiri ve yenilemesinde başarılı olmaları, bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkiye sahip (immünomodülatör) olmaları, farklı dokulardan izole edilebilirliği ve birçok hücre çeşidine farklılaşabilirliği sebebiyle doku mühendisliği ve rejeneratif tıp çalışmalarının da önemli bir parçası haline gelmiştir. İlaç ve tedavi araştırmalarında, hastalıkların oluşum mekanizmalarının, etkilerinin ve olası sonuçlarının daha detaylı bir şekilde incelenmesinde, hücre kültürü çalışmalarında, laboratuvar ortamında fonksiyonel dokuların geliştirilmesinde, hücre terapilerinde, hasarlı doku ve organ rejenerasyonunda kök hücreler sıklıkla kullanılmakta ve bu alandaki çalışmalar hızla ilerlemektedir.

Yetişkin diş pulpasından enzimatik olarak ayrıştırılan, yüksek proliferatif özellik gösteren hücreler; ilk defa "dental pulpa kök hücresi" olarak tanımlanmış ve bu terim literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca ilk defa dental pulpa kök hücreleri başarıyla izole edilmiş ve odontoblast benzeri yapılarla farklanarak dentin/pulpa benzeri bir kompleks oluşturabildiği, dentinogeneze katkı sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmadan sonra dental pulpa kök hücreleriyle ilgili tıp ve diş hekimliği alanındaki araştırmalar, büyük bir hız kazanarak günümüze kadar gelmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Dental pulpa kök hücreleri, rejenerasyon yeteneği, diş hekimliğinde kök hücreler

#### Kök Hücre Kavramı

Kök hücreler; spesifik çevresel koşullar sağlandığı takdirde vücut içinde veya vücut dışında çeşitli dokulara ve hücre tiplerine özelleşme potansiyeli bulunan, kendini yenileyebilen, sınırsız çoğalma yeteneği olan, uzun süreli proliferasyon gerçekleştirebilen farklanmamış hücrelerdir. Hasarlı dokuya nakledilen kök hücreler, dokuyu tekrar fonksiyonel hale getirmek için doku hücrelerine dönüşerek kaybolan hücrelerin yerini alabilir ve doku tamiri gerçekleştirebilir. Ayrıca *in vivo* koşullarda doku hasarı olmasa dahi farklanmamış yeni kuşaklara kaynak hücre olabilir<sup>1,2</sup>.



## Farklanma Potansiyellerine Göre Kök Hücreler

Kök hücreler farklanma potansiyellerine göre; totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olarak sınıflandırılmaktadır. Totipotent hücreler en yüksek diferansiyasyon kapasitesine sahiptir. Tüm embriyonik dokuları ve fetal gelişimin devamlılığı için gereken ekstraembriyonik yapıları oluşturabilirler. Sağlıklı bir organizmayı oluşturan tüm hücre çeşitlerine farklanabilirler. Fertilizasyonu takiben meydana gelen zigot, gelişimde oluşan ilk totipotent hücredir. Bu aşamadan sonra en az 4 hücreden oluşan blastomer de totipotent kabul edilmektedir. Totipotensi kapasitesinin, 8 hücreli blastomer yapısının oluştuğu evreye kadar devam ettiği düşünülmektedir<sup>3</sup>.

Gelişim evrelerinin ilerlemesi ile totipotent hücreler diferansiyasyon yeteneklerinin bir kısmını kaybederek pluripotent kök hücrelere dönüşmektedirler. Pluripotent hücreler, uygun koşullar altında endoderm, ektoderm ve mezoderm germ yapraklarına ait tüm hücre tiplerine dönüşebilen hücrelerdir. Totipotent hücrelerin aksine ekstraembriyonik yapıları oluşturma kapasitesine sahip değildirler. Bu nedenle bir organizmayı bütünüyle oluşturmaları mümkün değildir. Bir fetüs veya yetişkinin vücudunda bulunan iki yüzden fazla hücre çeşidine dönüşebilmektedirler<sup>4</sup>. Embriyonik kök hücrelerin pluripotent olduğu kabul edilirken 2006 yılında Takahashi ve Yamanaka yayımladıkları araştırmayla “indüklenmiş pluripotent kök hücre” (iPSC) terimini literatüre kazandırmıştır. Bu çalışma kapsamında araştırmacılar; embriyonik kök hücrelerde pluripotensiye katkı sağladığı, kök hücre fenotipinin ve proliferasyon hızının korunumunu gerçekleştirdiği bilinen belirli transkripsiyon faktörlerini ve genleri fare ve insan fibroblastlarına uygulamıştır ve bu hücrelerin pluripotent özellik kazandıkları ve embriyonik kök hücreye benzer bir yapı oluşturdukları bildirilmiştir. Böylece farklılaşma kapasitesi sınırlı olan, pluripotent olmayan bir hücreye pluripotent kök hücre özellikleri kazandırılmış ve gelecekte yapılacak pek çok çalışmaya zemin hazırlanmıştır<sup>5</sup>.

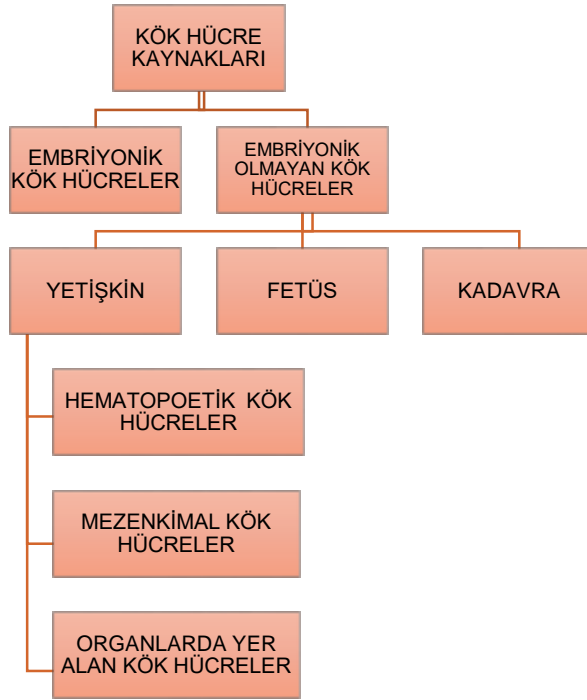
Pluripotent kök hücrelerden daha sınırlı bir farklanma kapasitesine sahip olan multipotent hücreler, birkaç hücre soyuna dönüşebilmekte ve buldukları dokuya ait çeşitli özelleşmiş hücre tiplerini üretebilmektedir. Yani bu hücreler vücutta spesifik bir dokuda yer alan belirli hücre tiplerine dönüşme kapasitesine sahiptir. Multipotent hücrelere örnek olarak nöronlara, oligodendrositlere ve astrositlere dönüşme yetisine sahip olan nöral kök hücreler verilebilir.

Oligopotent kök hücreler tek bir hücre soyuna ait belirli hücre tiplerine dönüşebilmektedir. Beyaz kan hücrelerine dönüşebilen miyeloid hücreler oligopotent sınıfta değerlendirilmektedir. Diferansiyasyon kapasitesinin en sınırlı olduğu unipotent kök hücreler ise tek bir hücre çeşidine farklanabilmektedir<sup>6,7</sup>. Yalnızca miyojenik prekürsörlere dönüşebilen iskelet kası satelit hücreleri, unipotent hücreye örnektir<sup>8</sup>.

## İzolasyon Kaynaklarına Göre Kök Hücrelerin Sınıflandırılması

Kök hücreler diferansiyasyon kapasitelerine ek olarak kaynaklarına göre de sınıflandırılmaktadır. Bu anlamda temelde 2 kategori bulunmaktadır: embriyonik ve embriyonik olmayan kök hücreler. Embriyonik kök hücreler; henüz uterusu tutunmamış blastokistin iç hücre kitlesinden gelişen, pluripotent özellik gösteren, sınırsız çoğalan ve kendini yenileyebilen hücreler olarak tanımlanmaktadır. Üç germ yaprağına ait tüm hücre çeşitlerine farklanma, vücutta yer alacak olan tüm doku ve organları oluşturma potansiyeline sahiptirler (Şekil 1). *In vitro* koşullarda, uygun bir kültür ortamında embriyonik kök hücreler farklanmadan çoğalabilir, pluripotent özelliklerini muhafaza edebilir ve kendilerini yenileyebilir<sup>9</sup>. İnsan embriyonik kök hücrelerinin izolasyonu ilk defa 1998 yılında Thomson ve ark. tarafından, *in vitro* fertilizasyon (IVF) çalışmasından artan blastosistlerin iç hücre kitlesinden alınarak gerçekleştirilmiştir<sup>10</sup>. Daha sonrasında embriyonik kök hücreler özellikle rejeneratif tıp alanında ilgiyle karşılanmış ve araştırmacılar tarafından mercek altına alınmış olsa da bu kök hücrelerin kullanımı embriyoya müdahale edilmesini gerektirdiğinden çeşitli etik tartışmalarına sebep olmuştur<sup>11</sup>.

Embriyonik olmayan kök hücreler ise; yetişkin, fetüs veya kadavra kaynaklı olabilir. Erişkin kök hücreler farklanmasını tamamlamış dokularda bulunan multipotent özellikteki hücrelerdir. Vücudun ihtiyacı olan hücrelere farklanıp doku tamiri ve organ yenilemesi gerçekleştirebilirler. Erişkin kök hücreler kendi içinde hematopoietik kök hücreler, mezenkimal kök hücreler ve diğer organlarda yer alan kök hücreler olarak sınıflandırılmaktadır<sup>12,13</sup>.



**Şekil 1. Kök hücrelerin kaynaklarına göre sınıflandırılması.**

Kemik iliği, periferik kan ve kordon kanında bulunabilen hematopoietik kök hücreler; hematopoiez süreciyle tüm kan hücrelerinin üretimini sağlayan kaynak hücrelerdir. Multipotent özellik göstermektedirler. Hematopoiez ile üretilen hücreler arasında lökositler, eritrositler, lenfositler, monositler, trombositler, doğal katil hücreler (NK hücreleri) vb. yer almaktadır (Şekil-2)<sup>14</sup>. Otolog (kişinin kendisine ait kök hücrelerinin kullanımı) ve allojenik (başka bir donörden alınan kök hücrelerinin kullanımı) hematopoietik kök hücre nakilleri; lösemi, lenfoma, çeşitli otoimmün hastalıklar, tümörler, bazı genetik hastalıklar gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır<sup>15</sup>. Nakil, tedavi veya araştırma amacıyla kemik iliği, periferik kan ve kordon kanından hematopoietik kök hücrelerin toplanması için farklı prosedürler uygulanmaktadır. Kemik iliğinden kök hücrelerin toplanması donör için ağırlı ve konforsuz bir süreç olması sebebi ile çoğunlukla lokal veya genel anestezi altında cerrahi olarak gerçekleştirilmektedir. Kemik iliği, donörün posterior krusta iliak bölgesinden aspirasyon iğnesi kullanılarak toplanır. Kök hücreler toplanan kemik iliğinden çeşitli işlemlerle izole edilerek sonraki aşamalarda kullanılır. Bu yöntemle toplanan kemik iliğinin verimliliğini belirleyen faktör işlem sonucunda elde edilen çekirdekli hücre sayısıdır<sup>16,17</sup>.

Periferik kandan kök hücrelerin izolasyonunda ise donörden damar yolu ile elde edilen kandaki hücreler ayrıştırılır ve kök hücreler toplanır. Periferik kandan kök hücre toplanması kemik iliğinden toplanmasına göre daha az invaziv, anestezi gerektirmeyen ve nispeten kolay bir işlemdir. Donör için konforlu olsa da süreç daha uzun sürebilmektedir. Son olarak kordon kanından hematopoietik kök hücrelerin toplanmasında göbek kordonu ve Wharton jeli kullanılmaktadır. Kordon kanının toplanması için iki yöntem bulunmaktadır. İlk doğumdan hemen sonra plasenta uterus dışına çıkarılmadan gerçekleştirilmektedir. İkinci yöntemde ise plasenta uterustan çıkarılıp göbek kordonu kesildikten sonra işleme başlanmaktadır. Kordon kanı, kesilen göbek kordonunun plasentaya bakan bölgesinden elde edilir. Hematopoietik kök hücrelerin kordon kanından izolasyonundaki dezavantaj, periferik kan veya kemik iliğinden yapılan izolasyonlara göre kordon kanının daha az sayıda kök hücre bulundurmasıdır<sup>16,17</sup>.

Vücutta birçok dokudan izole edilebilen mezenkimal kök hücreler, mezoderm (mezenşim) tabakasından köken alan multipotent hücrelerdir. İlk kez 1970 yılında Friedenstein ve ark. tarafından tanımlanan bu hücrelerin; adipojenik, kondrojenik ve osteojenik farklılaşma kapasitesine sahip olduğu yani yağ, kıkırdak ve kemik ayrıca retikulum hücrelerine dönüşebildiği bildirilmiştir. İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda

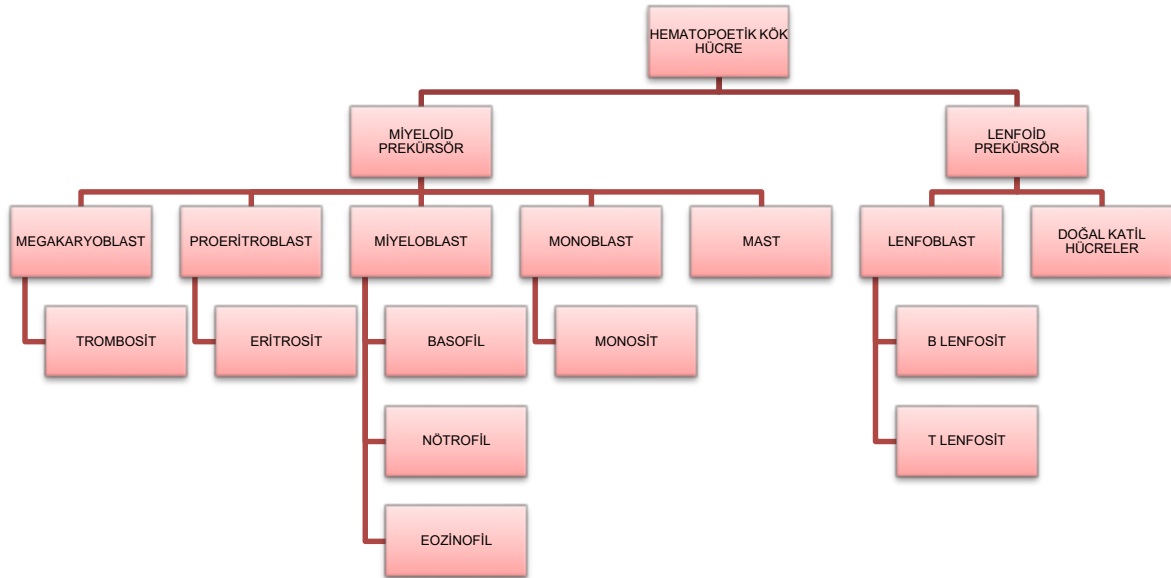
mezenkimal kök hücrelerin kas dokusu, yağ dokusu, endometriyum, fallop tüpleri, diş pulpası, kemik iliği, plasenta, göbek kordonu ve kordon kanı, periosteum, amniyon sıvısı, sinoviyal sıvı, kornea, tonsilla palatina, dental dokular, akciğer, dermis, karaciğer, kalp kası, iskelet kası gibi çok çeşitli doku ve organlarda yer aldığı anlaşılmıştır<sup>18-37</sup>.

Mezenkimal kök hücrelerin sahip oldukları yüksek farklılaşma kapasitesine ek olarak immün sistem üzerinde regülasyon yetkinlikleri de bulunmaktadır. Bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonunu, farklılaşmasını ve göç etmesini; bazı inflamatuvar faktörlerin de inhibisyonunu sağlayabilmektedirler. İmmün yanıtı başlatabilir ve katkıda bulunabilirler<sup>38</sup>.

Bir hücrenin mezenkimal kök hücre olarak sınıflandırılabilmesi için gereken 3 temel kriter şu şekilde sıralanmıştır:

- Hücreler standart kültür koşullarında yüzeye tutunabilmeli,
- CD105, CD90, CD73 belirteçlerinin ekspresyonunu gerçekleştirebilmeli ancak CD14, CD34, CD45, CD79 $\alpha$ , CD11b, CD19, HLA-DR ekspresyonu yapmamalı,
- *In vitro* koşullarda kemik, kıkırdak, yağ hücrelerine farklılaşma yeteneğine sahip olmalıdır<sup>39</sup>.

Mezenkimal kök hücrelerin vücuttan izolasyonunda en sık başvurulan ve en çok araştırılan kaynak kemik iliğidir. İnsanda kemik iliği mezenkimal kök hücreleri femur başta olmak üzere kraniya iliaka, vertebra gövdesi, tibia, humerus, sternum gibi kemiklerde bulunmaktadır<sup>40-43</sup>.



Şekil 2. Hematopoiez ile üretilen kan hücreleri.

## Köklülük Belirteçleri

Köklülük terimi, bir hücrenin “kök hücre” olarak değerlendirilebilmesi için gereken kriterleri sağladığını ve germ yapraklarına ait yapılara farklılaşma kapasitesine sahip olduğunu belirtir. Bir kök hücrenin diğer hücrelerden ayrıştırılabilmesi için değerlendirilen spesifik faktörleri ifade etmektedir. Değerlendirilen belirteçlerden bazıları “farklanma kümeleri” (Clusters of Differentiation, CD) adı altında ifade edilmiştir. Tüm dünyadaki bilimsel çalışma ve yayınlarda kullanılan CD adlandırma sistemi, hücreleri yüzey antijenlerine göre sınıflandırmaktadır<sup>44</sup>. Kök hücreler de yüzeylerinde buldukları ve bulundurmadıkları CD

belirteçlerine, gen ekspresyonlarına, büyüme faktörlerine ve transkripsiyon faktörlerine göre birbirlerinden ve diğer hücre çeşitlerinden ayırt edilebilmektedir.

Embriyonik kök hücreleri ayırt etmek için kullanılan pozitif belirteçler: CD24, REX1, OCT4, SOX2, Nanog, KLF4, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81, CD90, CD117, CD29 olarak bildirilmiştir. Embriyonik kök hücrelerde SSEA-1 ekspresyonu bulunmamaktadır<sup>5,45-47</sup>.

Hematopoietik kök hücreler için kullanılan pozitif yüzey belirteçlerinden bazıları; CD34, CD133, CD90, CD49f, CD45, CD117, CD14 şeklinde belirtilmiştir. Hematopoietik kök hücreler tarafından CD38 ekspresyonu yapılmamaktadır<sup>48-52</sup>.

Mezenkimal kök hücrelerin ekspresyonunu gerçekleştirdiği bilinen belirteçlerden bazıları CD73, CD105, CD90, CD10, CD29, CD44, CD146, CD166 olarak bildirilmiştir. Eksprese edilmeyen negatif belirteçler ise CD14, CD34, CD45, CD19, CD11b, CD79a olarak sıralanabilir<sup>38,39,53</sup>.

Embriyonik kök hücrelerin beraberinde getirdiği etik tartışmaları ve yasal kısıtlamalar; erişkin kök hücrelerinin gerektirdiği invaziv protokoller, erişim zorluğu ve sayıca az olmaları bilim insanlarını alternatif kök hücre kaynaklarını araştırmaya yöneltmiştir. Bu anlamda diş pulpası kök hücreleri; etik açıdan uygun olmaları, diğer kök hücre kaynakları ile karşılaştırıldığında çok daha az invaziv bir şekilde elde edilebilmeleri, erişim kolaylığı sunmaları, yüksek proliferasyon ve diferansiyasyon kapasiteleri ile zengin bir kaynak olarak karşımıza çıkmaktadır.

## Dental Pulpa Kök Hücreleri

Dental pulpa kök hücreleri; embriyolojik olarak dental papilladan gelişen, nöral krest hücrelerinden köken alan multipotent mezenkimal kök hücrelerdir. Tipik mezenkimal kök hücre özelliklerini sergilemektedirler. Morfolojik olarak fibroblast benzeri bir yapı göstermektedirler. Kültür koşullarında flask yüzeyine tutunabilirler. Mezenkimal kök hücre belirteçlerinden CD29, CD73, CD90, CD105 ekspresyonunu gerçekleştirmektedirler. Ayrıca pozitif belirteçlerin arasında CD44, CD13, CD146, CD106, CD271'in de yer aldığı; CD15, CD24, CD33, CD34, CD45, CD71 ekspresyonunun ise gerçekleştirilmediği belirtilmiştir.

Dental pulpa kök hücrelerinin temel fizyolojik görevi; travma, hastalık, enfeksiyon, çürük, iatrojenik komplikasyonlar, yaşlanma, aşınma, vb. faktörler sonucunda zarar gören dentin dokusunu tamir etme ve pulpayı koruma amacıyla odontoblast benzeri hücrelere farklılaşarak dentin formasyonunu gerçekleştirmektedir. Pulpa kök hücrelerinin dönüştüğü odontoblast benzeri hücreler tarafından salgılanan dentin, tersiyer dentin olarak adlandırılmaktadır ve pulpa dokusunun etrafında koruyucu bir tabaka görevi görmektedir<sup>54</sup>.

Dental pulpa kök hücreleri; mezenkimal kök hücre olma koşullarından kondrojenik, adipojenik ve osteojenik diferansiyasyon gerçekleştirebilme faktörünü sağlamaktadırlar. Bunlara ek olarak, yapılan çalışmalarda uygun koşullar altında dental pulpa kök hücrelerinin birçok farklı hücre çeşidine de farklılaşabildiği belirtilmiştir. Odontoblastlar, nöral hücreler, kas hücreleri, hepatositler, endotel hücreleri dental pulpa kök hücrelerinin dönüşebildiği hücre çeşitlerinden bazılarıdır<sup>55-61</sup>.

Pulpa kök hücrelerinin vücuttan izolasyonları diğer kök hücre kaynaklarına göre çok daha kolay bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Gömülü kalmış molar dişler (20 yaş dişleri) başta olmak üzere ortodontik tedavi dolayısıyla çekilmesi gereken dişler, süt dişleri, hastalık veya travma sebebiyle çekilen dişler en sık kullanılan dental pulpa kök hücre kaynakları arasında bulunmaktadır. Bunlara ek olarak toplumda nadir olarak karşılaşılan natal ve supernumerer dişlerin de alternatif kaynaklar olarak değerlendirilebileceği literatüre bildirilmiştir. Nadir olarak yenidoğanda sürmüş dişlere natal diş adı verilmektedir. Bazen kendi kendine düşen bu dişler ağızda kaldığı zaman bebeğin beslenmesini zorlaştırdığı, ağız ve dil yaralanmalarına sebep olduğu için çekim yapılarak da uzaklaştırılabilir. Natal dişlerde bulunan kök hücreler; daimi ve süt dişlerinin aksine multipotent değil pluripotent hücrelerdir. Natal dişlerin taşıdığı embriyonik kök hücre özellikleri bu dişleri yapılacak araştırmalar açısından çok değerli kök hücre kaynakları haline getirmektedir. Supernumerer dişler veya hiperdonti ise, sağlıklı bir bireyin ağızda olması gerekenden fazla sayıda diş bulunmasıdır. Bu dişler morfolojik olarak normal dişlere benzeyebileceği gibi anormal formlarda da bulunabilirler. Ayrıca

çeşitli sendromlarla beraber de görülebilirler. Yapılan çalışmalarda supernumerer dişlere ait dental pulpa kök hücrelerinin de kök hücre belirteçlerini salgıladığı ve çeşitli hücre soylarına dönüşebildiği belirlenmiştir<sup>62-64</sup>.

Dental pulpa kök hücrelerinin diğer mezenkimal kök hücreler gibi sahip olduğu immunosupresif ve immunoregülatör etkiler; bu hücrelerin otoimmün hastalıkların araştırılması, tedavilerin geliştirilmesi, transplantasyon çalışmalarının gerçekleştirilmesi ve doku reddinin yönetimini sağlaması açısından değerli kılmaktadır<sup>65,66</sup>. Pulpa kök hücrelerinin; normalde tıbbi atık statüsünde değerlendirilen dişlerden izole edilip bilimsel çalışmalarda kullanılabilmesi, büyük cerrahi operasyonlar gerektirmeden az invaziv bir şekilde elde edilebilmesi, etik tartışmalarına sebebiyet vermemeleri, yüksek proliferasyon ve diferansiyasyon kapasiteleri, bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkiye sahip olmaları, hücre kültüründe çoğaltılabilmeleri ve ardından dondurularak muhafaza edilebilmesi gibi pek çok avantajı bulunmaktadır. Tüm bu faktörler son yıllarda dental pulpa kök hücrelerinin büyük bir özveriyle araştırılmasını, hastalıklar için tedavi opsiyonlarının geliştirilmesini ve klinik uygulamalarda kullanılmasını sağlamıştır.

## Dental Pulpa Kök Hücrelerinin Klinik Uygulamaları

2008 yılında insan dental pulpa kök hücrelerinin nöral diferansiyasyon kapasitesi *in vivo* ve *in vitro* olarak araştırılmıştır. Yayımlanan çalışmada dental pulpa kök hücrelerinin nöral farklılaşmayı indükleyici bir hücre kültürü ortamı ile desteklendiğinde nörona özgü çeşitli belirteçleri salgıladığı, hücrelerin farklılaşmaya başladığı ve sonucunda da nöron benzeri bir morfoloji elde ettikleri, sağlıklı nöronlara benzer şekilde sodyum kanalları aracılığıyla akım oluşturabildikleri belirtilmiştir. Ayrıca tavuk embriyosuna nakledilen dental pulpa kök hücrelerinin, buldukları bölgeye göre farklı nöral morfolojiler elde ettiği ve hücrelerin farklılaşma kapasitesinin değişiklik gösterdiği görülmüştür<sup>67</sup>.

İnsan dental pulpa kök hücrelerinin FGF-2 ile birlikte omurilik yaralanması olan bir fareye transplante edilmesiyle hasarlı bölgede dental pulpa kök hücrelerinin çeşitli nöral belirteçleri salgıladığı, akson rejenerasyonuna katkıda bulunduğu ifade edilmiştir. Doku tamiri ile birlikte lokomotor fonksiyonlarda da iyileşme gözlenmiştir<sup>68</sup>. Benzer şekilde yine insan dental pulpa kök hücrelerinin civiv embriyolarına transplante edilip trigeminal ganglion üzerindeki etkileri incelenerek, uygun çevresel faktörler sağlandığında dental pulpa kök hücrelerinin nörotrofik faktör salgıladığı ve nöroplastisiteye katkı sağladığı bildirilmiştir<sup>69</sup>. Genetik olarak modifiye edilip Hepatocyte Growth Factor (HGF) salgılaması sağlanan dental pulpa kök hücrelerinin farede serebral iskem-reperfüzyon sonrası hasarlı bölgedeki inflamasyonu azalttığı, anjiogeneze katkı sağladığı, kan-beyin bariyerini sağlamlaştırdığı, nöronal dejenerasyonu azalttığı ve tüm bu faktörler bakımından nöroprotektif olarak normal dental pulpa kök hücrelerine göre tedavide daha başarılı olduğu belirtilmiştir<sup>70</sup>. Yine fareler üstünde yapılan bir çalışma sonucunda, insan dental pulpa kök hücrelerinin akut serebral iskem sonrası intravenöz uygulanmasının nöral hasarı azalttığı, hasarlı bölgede anti-inflamatuvar bir etki gösterdiği ve motor fonksiyon iyileşmesine katkıda bulunduğu raporlanmıştır<sup>71</sup>.

Araştırılan diğer dental kök hücre çeşitleri arasında (apikal papilla kök hücreleri, periodontal ligament kök hücreleri, dental folikül kök hücreleri) arasında en yüksek osteojenik ve odontojenik diferansiyasyon kapasitesine sahip olduğu bildirilen dental pulpa kök hücrelerinden, osteojenik rejenerasyon alanında da birçok çalışmada yararlanılmıştır<sup>72</sup>.

Estrela ve ark., DPSC'lerin kültür koşullarında aktif nöron benzeri hücrelere farklılaştığını ve bu hücrelerin nöral belirteç olan nestin ifade ettiğini göstermiştir<sup>73</sup>. Bu, özellikle beyin hasarı olduğunda nörolojik bozukluklarda rejeneratif terapilerde DPSC'lerin büyük ölçüde kullanıldığını açıkça göstermektedir<sup>74</sup>. Periodontitis, periodontopatojenik bakterilerle enfeksiyon ve bazı genetik veya çevresel faktörler nedeniyle diş kaybına, alveoler kemik yıkımına yol açan kronik bir inflamatuvar hastalıktır. DPSC'lerin güçlü immünomodülatörler olduğu bilinmektedir ve doku rejenerasyonu için çok uygun olabilirler<sup>75</sup>. Bu nedenle, DPSC'ler geleneksel tedavi yöntemleriyle birlikte kullanıldığında bu hastalarda kemik rejenerasyonunu teşvik ederek tedavi sonucuna olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>75</sup>.

Amir ve ark., büyüme ortamına eklenen kitosanın kültürde 7 ila 14 gün içinde DPSC'lerin metabolizmasını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Kitosanın, kültürün ilk haftasında ortama alkalen fosfat hidrolitik enzim aktivitesinin salınmasında artışa neden olarak DPSC'lerin çoğalmasında ve erken osteojenik farklılaşmayı

sağladığı bildirilmiştir<sup>76</sup>. Kitosanın ayrıca *in vivo* östrojenik hücre farklanmasını artırdığı gözlemlenmiştir ve *in vitro* koşullarda olduğu gibi benzer şekilde etki ettiği bildirilmiştir<sup>76</sup>.

Rejeneratif endodonti; hastalıklı veya eksik dişin ve travmatize olmuş diş pulpasının yeni diş dokusu veya hücreleri ile değiştirilmesidir. Son zamanlarda bu vakaların yönetimi için yeni bir protokol tanıtılmıştır. Shiehzhadeh ve ark. 2013, dental MSC'ler ile periradiküler periodontitisli nekrotik veya olgunlaşmamış 3 diş vakasını incelemiş ve tedaviden sonra 3-4 hafta içinde kemik iyileşmesinde başarılı olmuşlardır<sup>77</sup>.

2020 yılında yayımlanan bir çalışmada dental pulpa kök hücreleri kullanılarak ilk defa dentin-pulpa benzeri bir organoid başarılı bir şekilde üretilmiştir. Gen ekspresyonu ve histolojik analizi gerçekleştirilen yapının hem kök hücre hem de odontoblast hücrelerine ait çeşitli özellikleri taşıdığı belirtilmiştir<sup>78,79</sup>.

2022 yılında yayımlanan olgu raporunda ilk defa çok köklü molar dişlerde dental pulpa kök hücreleri kullanılarak başarılı bir şekilde pulpa rejenerasyonu gerçekleştirilmiştir. Birer asemptomatik ve semptomatik geri dönüşümsüz pulpitis (irreversible pulpitis) teşhisi olan 2 hastada kanal preperasyon ve irrigasyonları gerçekleştirildikten sonra her ikisine de hazırlanan kanala otolog dental pulpa kök hücresi nakli ve ardından da kanal dolumu yapılmıştır. Operasyon sonrası gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda bölgede reinnervasyon gerçekleştiği, pulpaların vitalite değerlendirmelerinden geçtiği, sistemik toksisiteye rastlanmadığı bildirilmiştir<sup>80</sup>.

2023 yılında yayımlanan bir meta analizde TGF- $\beta$ 'nın dental pulpa kök hücrelerinin proliferasyonu ve osteojenik farklılaşma kapasitesi üzerinde pozitif bir etkisi olduğu, ayrıca ossifikasyonu desteklediği ifade edilmiştir<sup>76</sup>. Dental pulpa kök hücrelerinin helioxanthin türevi ile indüklenerek osteojenik olarak farklılaştırılabileceği ve bu sayede büyüme faktörleri veya doku iskelesi olmaksızın kemik rejenerasyonu gerçekleştirebildiği de bilinmektedir<sup>81</sup>.

2016-2024 yılları arasında dental pulpaların tip-I diyabetten, COVID-19 tedavisine kadar geniş bir yelpazede kullanımına dair pek çok klinik çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalardan özellikle osteoartrit kullanımında hastaların tedavisinde yüksek oranda başarı elde edilmiştir. Osteoartrit çalışmalarında yapılan iki yıllık klinik takiplerde dental pulpa kök hücrelerinin kullanımının bilinen tedavi yöntemi olan hiyalüronik asit enjeksiyonuna kıyasla daha başarılı olduğu bildirilmiştir<sup>82</sup>.

Sonuç olarak dental pulpa kök hücreleri, görece kolay elde edilebilmelerinin yanında yüksek derecede proliferere olma özelliği de göstermektedir. Dental pulpa kök hücreleri, hücresel tedavi için yeterli hücre sayısına kolayca ulaşılma potansiyeline de sahiptir ve bu sayede otolog ve allojenik kök hücre nakilleri için önemli bir kök hücre kaynağıdır. Dental pulpa kök hücrelerinin *in vivo* ve klinik olarak dentin/pulpa ve kemik dokusundaki rejenerasyon kapasitesi gösterilmiştir.

## Kaynaklar

1. Gao, F., Chiu, S. M., Motan, D. A., Zhang, Z., Chen, L., Ji, H. L., Tse, H. F., Fu, Q. L., & Lian, Q. (2016). Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell death & disease*, 7(1), e2062. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.327>.
2. Ferreira, J. R. M., & Greck, A. P. Adult mesenchymal stem cells and their possibilities for Dentistry: what to expect?. *Dental press journal of orthodontics*, 2020;25:85–92. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.25.3.085-092.sar>
3. Mitalipov, S., & Wolf, D. (2009). Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, 2009;114:185–199. [https://doi.org/10.1007/10\\_2008\\_45](https://doi.org/10.1007/10_2008_45)
4. Ratajczak, M. Z., Zuba-Surma, E., Kucia, M., Poniewierska, A., Suszynska, M., & Ratajczak, J. 2012. Pluripotent and multipotent stem cells in adult tissues. *Advances in medical sciences*. 2012; 57:1–17. <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0020-z>.
5. Takahashi, K., & Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126:663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
6. Vieira, M. S., Santos, A. K., Vasconcelos, R., Goulart, V. A. M., Parreira, R. C., Kihara, A. H., Ulrich, H., & Resende, R. R. Neural stem cell differentiation into mature neurons: Mechanisms of regulation and biotechnological applications. *Biotechnology advances*. 2018; 36:1946–1970. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.08.002>
7. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem cell research & therapy*. 2019;10:68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>.
8. Seale, P., Asakura, A., & Rudnicki, M. A. The potential of muscle stem cells. *Developmental cell*. 2001; 1:333–342. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00049-1](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00049-1).

9. Huang, G., Ye, S., Zhou, X., Liu, D., & Ying, Q. L. Molecular basis of embryonic stem cell self-renewal: from signaling pathways to pluripotency network. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2015; 72:1741–1757. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1833-2>.
10. Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., & Jones, J. M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science (New York, N.Y.)*. 1998; 282:1145–47. <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>.
11. King, N. M., & Perrin, J. Ethical issues in stem cell research and therapy. *Stem cell research & therapy*, 2014;5:85. <https://doi.org/10.1186/scrt474>.
12. Sağsöz, H. & Ketani, M. A. Kök Hücreler. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2008;2:29-33. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/duvetfd/issue/29537/317025>.
13. Fortier, L. A. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Veterinary Surgery*. 2005; 34:415-423.
14. Kaya, M. M., & Tutun, H. Kök hücre üretimi, izolasyonu ve tedavide kullanımı. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*. 2021; 12:55-78.
15. Arat, M. Hematopoietik kök hücrelerin klinik kullanımı. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*, 2016;1:10-18. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/ibufntx/issue/24818/262190>.
16. Avcı M., Kocahan M. E., Etiz P. Hematopoietik Kök Hücre Nakil Süreci. *akt*. 2022; 31:196-203.
17. Yeşilipek, M. A. Çocuklarda hematopoietik kök hücre nakli. *Türk Pediatri Ars*, 2014;49:91-8.
18. Friedenstein, A.J., Chalilakhjan, R.K. and Lalykina, K.S. The Development of Fibroblast Colonies in Monolayer Cultures of Guinea-Pig Bone Marrow and Spleen Cells. *Cell Proliferation*,1970;3:393-403. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x>
19. Liu, Xizhe MD\*; Kumagai, Gentaro MD, PhD\*; Wada, Kanichiro MD, PhD\*; Tanaka, Toshihiro MD, PhD\*; Asari, Toru MD, PhD\*; Oishi, Kazuki MD, PhD\*; Fujita, Taku MD\*; Mizukami, Hiroki MD, PhD\*; Furukawa, Ken-Ichi PhD\*; Ishibashi, Yasuyuki MD, PhD\*. High Osteogenic Potential of Adipose- and Muscle-derived Mesenchymal Stem Cells in Spinal-Ossification Model Mice. *SPINE* 42(23):p E1342-E1349, December 1, 2017. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002266).
20. Gargett, C. E., Schwab, K. E., Zillwood, R. M., Nguyen, H. P., & Wu, D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biology of reproduction*. 2009; 80:1136–1145. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075226>.
21. Jazedje, T., Perin, P. M., Czeresnia, C. E., Maluf, M., Halpern, S., Secco, M., Bueno, D. F., Vieira, N. M., Zucconi, E., & Zatz, M. Human fallopian tube: a new source of multipotent adult mesenchymal stem cells discarded in surgical procedures. *Journal of translational medicine*, 2009;7:46. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-46>.
22. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97:13625–13630. doi:10.1073/pnas.24 0309797.
23. Charbord P. Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts. *Human gene therapy*, 2010;21:1045–1056. <https://doi.org/10.1089/hum.2010.115>.
24. Fukuchi, Y., Nakajima, H., Sugiyama, D., Hirose, I., Kitamura, T., & Tsuji, K. Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2004; 22:649–658. <https://doi.org/10.1634/stemcells.22-5-649>
25. Mariane Secco, Eder Zucconi, Natassia M. Vieira, Luciana L.Q. Fogaça, Antonia Cerqueira, Maria Denise F. Carvalho, Tatiana Jazedje, Oswaldo K. Okamoto, Alysson R. Muotri, Mayana Zatz, Multipotent Stem Cells from Umbilical Cord: Cord Is Richer than Blood!, *Stem Cells*, Volume 26, Issue 1, January 2008;146–150, <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0381>.
26. Ferretti, C., & Mattioli-Belmonte, M. Periosteum derived stem cells for regenerative medicine proposals: Boosting current knowledge. *World journal of stem cells*. 2014; 6:266–77. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.266>.
27. Colnot C. Skeletal cell fate decisions within periosteum and bone marrow during bone regeneration. *Journal of bone and mineral research the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009; 24:274–282. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081003>.
28. Roubelakis, M. G., Pappa, K. I., Bitsika, V., Zagoura, D., Vlahou, A., Papadaki, H. A., & Anagnostou, N. P. Molecular and proteomic characterization of human mesenchymal stem cells derived from amniotic fluid: comparison to bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem cells and development*. 2007; 16:931-52.
29. Sekiya, I., Ojima, M., Suzuki, S., Yamaga, M., Horie, M., Koga, H., Tsuji, K., Miyaguchi, K., Ogishima, S., Tanaka, H. and Muneta, T. Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis. *J. Orthop. Res.*, 2012;30:943-949. <https://doi.org/10.1002/jor.22029>.
30. Liu, X. N., Mi, S. L., Chen, Y., & Wang, Y. Corneal stromal mesenchymal stem cells: reconstructing a bioactive cornea and repairing the corneal limbus and stromal microenvironment. *International journal of ophthalmology*. 2021; 14:448–455. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.03.19>.
31. Bačić, A., Prgomet, D., & Janjanin, S. Tonsil-derived mesenchymal stem cells exert immunosuppressive effects on T cells. *Croatian medical journal*. 2019; 60:12–19. <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.12>.
32. Zhang, W., & Yelick, P. C. Tooth Repair and Regeneration: Potential of Dental Stem Cells. *Trends in molecular medicine*. 2021; 27:501–511. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.02.005>.
33. Chow K, Fessel JP, KaoriHida-Stansbury, et al. Dysfunctional Resident Lung Mesenchymal Stem Cells Contribute to Pulmonary Microvascular Remodeling. *Pulmonary Circulation*. 2013; 3:31-49. doi:10.4103/2045-8932.109912.
34. An, P., Xing, J., Peng, A. et al. The regulation of dermal mesenchymal stem cells on keratinocytes apoptosis. *Cell Tissue Bank*. 2021; 22:57–65. <https://doi.org/10.1007/s10561-020-09865-w>
35. Wang, Y., Yu, X., Chen, E., & Li, L. Liver-derived human mesenchymal stem cells: a novel therapeutic source for liver diseases. *Stem cell research & therapy*. 2016; 7:1-8.



36. Signe Carlson, JoAnn Trial, Christian Soeller, Mark L. Entman, Cardiac mesenchymal stem cells contribute to scar formation after myocardial infarction, *Cardiovascular Research*, 2011;91:99–107, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr061>.
37. Judson, R. N., Zhang, R. H., & Rossi, F. M. (2013). Tissue-resident mesenchymal stem/progenitor cells in skeletal muscle: collaborators or saboteurs?. *The FEBS journal*. 2013; 280:4100-08.
38. Aru, B., Gürel, G., & Demirel, G. Y. (2022). Mezenkimal Kök Hücreler: Tarihçe, Karakteristik Özellikler ve Tedavi Edici Kullanımlarına İlişkin Genel Bir Bakış. *Turkish Journal of Immunology*. 2022;10(2).
39. Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R., Keating, A., Prockop, D. J., & Horwitz, E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8:315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
40. Purwaningrum, M., Jamilah, N. S., Purbantoro, S. D., Sawangmake, C., & Nantavisai, S. Comparative characteristic study from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Journal of veterinary science* 2021;22:e74. <https://doi.org/10.4142/jvs.2021.22.e74>.
41. Fragkakis, E. M., El-Jawhari, J. J., Dunsmuir, R. A., Millner, P. A., Rao, A. S., Henshaw, K. T., Pountos, I., Jones, E., & Giannoudis, P. V. Vertebral body versus iliac crest bone marrow as a source of multipotential stromal cells: Comparison of processing techniques, tri-lineage differentiation and application on a scaffold for spine fusion. *PloS one*. 2018;13:e0197969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197969>.
42. Dias LD, Casali KR, Ghem C, da Silva MK, Sausen G, Palma PB, et al. Mesenchymal stem cells from sternum: the type of heart disease, ischemic or valvular, does not influence the cell culture establishment and growth kinetics. *J Transl Med*. 2017; 15:161.
43. Vasiliadis, A. V., & Galanis, N. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells from different bone sources: a panorama. *Stem cell investigation*. 2020;7:15. <https://doi.org/10.21037/sci-2020-013>
44. Yediel Aras, Ş. & Karadağ Sarı, E. İmmun Sistem Hücrelerinde CD Molekülleri. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017;10:206-214. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kujs/issue/33872/365751>
45. Assou, S., Le Carrour, T., Tondeur, S., Ström, S., Gabelle, A., Marty, S., Nadal, L., Pantesco, V., Réme, T., Hugnot, J. P., Gasca, S., Hovatta, O., Hamamah, S., Klein, B., & De Vos, J. A meta-analysis of human embryonic stem cells transcriptome integrated into a web-based expression atlas. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2007; 25:961–973. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0352>.
46. Zhao, W., Ji, X., Zhang, F., Li, L., & Ma, L. Embryonic stem cell markers. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2012; 17:6196–6236. <https://doi.org/10.3390/molecules17066196>.
47. İsan, H., Uyanık, A., & Aktaş, R. G. Embriyonik Kök Hücre Belirteçleri. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2016; 8:1-5.
48. Gao, Q., Zhao, L., Song, Z., & Yang, G. Expression pattern of embryonic stem cell markers in DFAT cells and ADSCs. *Molecular biology reports*. 2012; 39:5791-5804.
49. Rix B, Maduro AH, Bridge KS and Grey W (2022), Markers for human haematopoietic stem cells: The disconnect between an identification marker and its function. *Front. Physiol.* 13:1009160. doi: 10.3389/fphys.2022.1009160.
50. Leyton, L., and Hagood, J. S. Thy-1 modulates neurological cell-cell and cell-matrix interactions through multiple molecular interactions. *Adv. Neurobiol.* 2014; 8:3–20. doi:10.1007/978-1-4614-8090-7\_1
51. Shivtiel, S., Kollet, O., Lapid, K., Schajnovitz, A., Goichberg, P., Kalinkovich, A., et al. CD45 regulates retention, motility, and numbers of hematopoietic progenitors, and affects osteoclast remodeling of metaphyseal trabeculae. *J. Exp. Med.* 2008; 205:2381–2395. doi:10.1084/jem.20080072.
52. Majeti, R., Park, C. Y., and Weissman, I. L. (2007). Identification of a hierarchy of multipotent hematopoietic progenitors in human cord blood. *Cell Stem Cell*. 2007; 1:635–645. doi: 10.1016/j.stem.2007.10.001.
53. Petrenko, Y., Vackova, I., Kekulova, K. et al. A Comparative Analysis of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells derived from Different Sources, with a Focus on Neuroregenerative Potential. *Sci Rep* 2020; 10:4290. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61167-z>
54. Ghaneialvar, H., Soltani, L., Rahmani, H. R., Lotfi, A. S., & Soleimani, M. Characterization and Classification of Mesenchymal Stem Cells in Several Species Using Surface Markers for Cell Therapy Purposes. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*. 2018; 33:46–52. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0641-x>.
55. Tjäderhane, L., Carrilho, M. R., Breschi, L., Tay, F. R., & Pashley, D. H. Dentin basic structure and composition-an overview. *Endodontic topics*. 2009; 20:3-29.
56. Longoni, A., Utomo, L., van Hooijdonk, I. E., Bittermann, G. K., Vetter, V. C., Kruijt Spanjer, E. C., Ross, J., Rosenberg, A. J., & Gawlitta, D. The chondrogenic differentiation potential of dental pulp stem cells. *European cells & materials*. 2020; 39:121–135. <https://doi.org/10.22203/eCM.v039a08>.
57. Mercado-Rubio, M. D., Pérez-Argueta, E., Zepeda-Pedreguera, A., Aguilar-Ayala, F. J., Peñaloza-Cuevas, R., Kú-González, A., Rojas-Herrera, R. A., Rodas-Junco, B. A., & Nic-Can, G. I. Similar Features, Different Behaviors: A Comparative In Vitro Study of the Adipogenic Potential of Stem Cells from Human Follicle, Dental Pulp, and Periodontal Ligament. *Journal of personalized medicine*. 2021; 11:738. <https://doi.org/10.3390/jpm11080738>.
58. Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000; 97:13625–13630. <https://doi.org/10.1073/pnas.240309797>.
59. Chang, C. C., Chang, K. C., Tsai, S. J., Chang, H. H., & Lin, C. P. Neurogenic differentiation of dental pulp stem cells to neuron-like cells in dopaminergic and motor neuronal inductive media. *Journal of the Formosan medical association*. 2014; 113:956-65.

60. Zhang, W., Walboomers, X. F., Van Kuppevelt, T. H., Daamen, W. F., Van Damme, P. A., Bian, Z., & Jansen, J. A. In vivo evaluation of human dental pulp stem cells differentiated towards multiple lineages. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2008; 2:117–125. <https://doi.org/10.1002/term.71>.
61. Ishkitiev, N., Yaegaki, K., Imai, T., Tanaka, T., Nakahara, T., Ishikawa, H., Mitev, V., & Haapasalo, M. High-purity hepatic lineage differentiated from dental pulp stem cells in serum-free medium. *Journal of endodontics*. 2012;38:475–480. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.12.011>.
62. Luzuriaga, J., Pastor-Alonso, O., Encinas, J. M., Unda, F., Ibarretxe, G., & Pineda, J. R. Human dental pulp stem cells grown in neurogenic media differentiate into endothelial cells and promote neovasculogenesis in the mouse brain. *Frontiers in Physiology*. 2019; 28:10, 347.
63. Shetty, H., Kakade, A., Shetty, S., Neelakantan, P., Nagar, S., Desai, R. S., & Beri, K.. Immunohistochemical characterization of stem cell and differentiation markers of the dental pulp of human natal teeth. *Future science OA*, 2018;4: FSO342. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2018-0062>.
64. Demiriz, L., Durmuşlar, M. C., & Mısır, A. F. Prevalence and characteristics of supernumerary teeth: A survey on 7348 people. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2015; 5:39–43. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.156151>.
65. Huang, A. H. C., Chen, Y. K., Lin, L. M., Shieh, T. Y., & Chan, A. W. S. Isolation and characterization of dental pulp stem cells from a supernumerary tooth. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2008; 37:571-74.
66. Yan, M., Nada, O. A., Kluwe, L., Gosau, M., Smeets, R., & Friedrich, R. E. Expansion of Human Dental Pulp Cells In Vitro Under Different Cryopreservation Conditions. *In vivo (Athens, Greece)*. 2020; 34:2363–70. <https://doi.org/10.21873/invivo.12049>.
67. Yazid, F. B., Gnanasegaran, N., Kunasekaran, W., Govindasamy, V., & Musa, S. Comparison of immunodulatory properties of dental pulp stem cells derived from healthy and inflamed teeth. *Clinical oral investigations*. 2014; 18:2103-12.
68. Arthur, A., Rychkov, G., Shi, S., Koblar, S. A., & Gronthos, S. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2008; 26:1787–95. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0979>.
69. Nagashima, K., Miwa, T., Soumiya, H., Ushiro, D., Takeda-Kawaguchi, T., Tamaoki, N., Ishiguro, S., Sato, Y., Miyamoto, K., Ohno, T., Osawa, M., Kunisada, T., Shibata, T., Tezuka, K. I., Furukawa, S., & Fukumitsu, H. Priming with FGF2 stimulates human dental pulp cells to promote axonal regeneration and locomotor function recovery after spinal cord injury. *Scientific reports*. 2017; 7:13500. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13373-5>.
70. Arthur, A., Shi, S., Zannettino, A. C., Fujii, N., Gronthos, S., & Koblar, S. A. (2009). Implanted adult human dental pulp stem cells induce endogenous axon guidance. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2009; 27:2229–37. <https://doi.org/10.1002/stem.138>.
71. Sowa, K., Nito, C., Nakajima, M., Suda, S., Nishiyama, Y., Sakamoto, Y., Nitahara-Kasahara, Y., Nakamura-Takahashi, A., Ueda, M., Kimura, K., & Okada, T. Impact of Dental Pulp Stem Cells Overexpressing Hepatocyte Growth Factor after Cerebral Ischemia/Reperfusion in Rats. *Molecular therapy. Methods & clinical development*. 2018; 10:281–90. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.07.009>.
72. Nito, C., Sowa, K., Nakajima, M., Sakamoto, Y., Suda, S., Nishiyama, Y., Nakamura-Takahashi, A., Nitahara-Kasahara, Y., Ueda, M., Okada, T., & Kimura, K. (2018). Transplantation of human dental pulp stem cells ameliorates brain damage following acute cerebral ischemia. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2018; 108:1005–14. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.084>.
73. Estrela, C., Alencar, A. H. G. D., Kitten, G. T., Vencio, E. F., & Gava, E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Brazilian dental journal*. 2011; 22:91-8.
74. Verma, K., Bains, R., Bains, V. K., Rawtiya, M., Loomba, K., & Srivastava, S. C. Therapeutic potential of dental pulp stem cells in regenerative medicine: An overview. *Dental research journal*. 2014; 11:302.
75. Rácz, G. Z., Kádár, K., Földes, A., Kálló, K., Perczel-Kovács, K. E., Kerémi, B., & Varga, G. (2014). Immunomodulatory and potential therapeutic role of mesenchymal stem cells in periodontitis. 2014; 65:327-39.
76. Amir, L. R., Suniarti, D. F., Utami, S., & Abbas, B. Chitosan as a potential osteogenic factor compared with dexamethasone in cultured macaque dental pulp stromal cells. *Cell and tissue research*. 2014; 358:407-15.
77. Shieh-zadeh, V., Aghmasheh, F., Shieh-zadeh, F., Joulae, M., Kosarieh, E., & Shieh-zadeh, F. Healing of large periapical lesions following delivery of dental stem cells with an injectable scaffold: new method and three case reports. *Indian Journal of Dental Research*. 2014; 25:248-53.
78. Son, YB., Kang, YH., Lee, HJ. et al. Evaluation of odonto/osteogenic differentiation potential from different regions derived dental tissue stem cells and effect of 17 $\beta$ -estradiol on efficiency. *BMC Oral Health*. 2021;21:15. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01366-2>.
79. Jeong, S. Y., Lee, S., Choi, W. H., Jee, J. H., Kim, H. R., & Yoo, J. Fabrication of dentin-pulp-like organoids using dental-pulp stem cells. *Cells*. 2020; 9:642.
80. Nakashima, M., & Tanaka, H. (2024). Pulp Regenerative Therapy Using Autologous Dental Pulp Stem Cells in a Mature Tooth with Apical Periodontitis: A Case Report. *Journal of Endodontics*. 2024; 50:189-95.
81. Gao, P., Liu, C., Dong, H., Li, Q., & Chen, Y. (2023). TGF- $\beta$  promotes the proliferation and osteogenic differentiation of dental pulp stem cells a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*. 2023; 28:261. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01227-y>.
82. Fujii, Y., Kawase-Koga, Y., Hojo, H., Yano, F., Sato, M., Chung, U. I., Ohba, S., & Chikazu, D. (2018). Bone regeneration by human dental pulp stem cells using a helioxanthin derivative and cell-sheet technology. *Stem cell research & therapy*. 2018;9:24. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0783-7>.

83. Weiss, J. N. (2021). Clinical Study of Pulp Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Primary Mild to Moderate Knee Osteoarthritis. In *Orthopedic Stem Cell Surgery*. 2021;141-44). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-73299-8\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-030-73299-8_25).

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Yiğit Uyanıkgil  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.  
İzmir, Türkiye  
e-mail: yigituyanikgil@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 05.07.2024**Kabul tarihi/ Accepted:** 05.09.2024