



Aydın Dental Journal

Journal homepage: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/adj>
DOI: 10.17932/IAU.DENTAL.2015.009/dental_v011i1009



Rejeneratif Endodontik Tedavide Yeni Bir Yaklaşım Olarak Pulpa Transplantasyonları

A New Approach to Regenerative Endodontic Treatment: Pulp Transplantations

Emir Yeşiltepe^{1*}, Irmak Yeşiltepe²,
Mine Koruyucu³, Koray Gençay⁴

ÖZET

Günümüzde rejeneratif endodontik tedavi immatür nektrotik dişlerin endodontik tedavisinde ilk seçeneklerden biri olarak önerilmektedir. Bu tedavinin diş sağkalımı üzerinde yüksek başarı oranlarına sahip olduğu kanıtlanmış olsa da rejeneratif endodontik tedavinin asıl hedefi olan organize pulpa dokusunun oluşumu kanıtlanamamıştır. Geleneksel rejeneratif endodontik tedavileri izleyen çalışmalardan elde edilen histolojik veriler, rejenere edilmiş bir pulpa-dentin kompleksinin yerine bir onarım dokusunun oluştuğunu kanıtlamıştır. Asıl hedef olan pulpa dokusunun tüm tabakaları ile beraber yeniden oluşmasını sağlamak için doku mühendisliği teknolojilerinde hızla ilerleyen gelişmelerin de katkısıyla yeni rejenerasyon teknikleri üzerinde çalışılmaktadır. Modern doku mühendisliğinin üç temel kavramı olan kök hücreler, büyüme faktörleri ve doku iskelesini içermekte olan ve geliştirilmekte olan bu teknikler “hücre bazlı rejeneratif endodontik tedavi” şeklinde tanımlanmaktadır. Dental pulpa kök hücrelerinin ve diğer dental mezenkimal kök hücrelerin başarılı bir şekilde izolasyonundan bu yana ise kök hücre transplantasyonu ve kök hücre aracılı pulpa rejenerasyonunun klinik öncesi araştırmaları önemli ölçüde ilgi görmektedir. Bu çabalar ise yakın zamanda süt diş pulpa dokusunun daimi diş transplantasyonu gibi klinik uygulamalara dönüşerek endodonti ve pedodonti alanlarında büyük ses ve yeni bir bakış açısı getirmiştir. Bu derlemede geleneksel rejeneratif endodonti tekniği ile ilgili başarı tartışmalarına yer verilmiş ve geliştirilmekte olan yeni rejeneratif endodonti teknikleri incelenmiş ve bu tekniklerin kullanıldığı olgu raporları incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Diş pulpası; Doku mühendisliği; Rejeneratif endodonti; Transplantasyon

ABSTRACT

Today, regenerative endodontic treatment is recommended as one of the first options in the endodontic treatment of immature necrotic teeth. Although this treatment has been proven to have high success rates on tooth survival, the formation of organized pulp tissue, which is the main goal of regenerative endodontic treatment, has not been proven. Histological data from studies following conventional regenerative endodontic treatments have proven that a repair tissue is formed in place of a regenerated pulp-dentin complex. In order to ensure the regeneration of the pulp tissue with all its layers new regeneration techniques are being studied with the contribution of rapidly advancing developments in tissue engineering technologies. These techniques, which include stem cells, growth factors and tissue scaffolding, which are the three basic concepts of modern tissue engineering, are defined as “cell-based regenerative endodontic treatment”. Since the successful isolation of dental pulp stem cells and other dental mesenchymal stem cells, preclinical research on stem cell transplantation and stem cell-mediated pulp regeneration has attracted significant attention. These efforts have recently turned into clinical applications such as the transplantation of the pulp tissue of a primary tooth to a permanent tooth, bringing a great impact and a new perspective in the fields of endodontics and pedodontics. In this review, discussions on the success of traditional regenerative endodontics techniques are included, new regenerative endodontic techniques that are being developed are examined, and case reports in which these techniques are used are examined.

Keywords: Dental pulp; Regenerative endodontics; Tissue engineering; Transplantation

¹ Dt. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

² Arş. Gör. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

³ Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

⁴ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

*Sorumlu Yazar: Emir Yeşiltepe e-posta: emir.yesiltepe@ogr.iu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5208-8070, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Giriş

Rejeneratif tıp ve doku mühendisliği gibi bilim dallarının öneminin farkına varılması ve yapılan çalışmaların son yıllarda hızla artması, tıbbın her alanında olduğu gibi, diş hekimliği alanında da rejeneratif uygulamaların önem kazanmasına neden olmuştur.¹

Rejenerasyon kelime anlamı olarak zarar görmüş hücrenin, dokunun veya organın kendini yenileyebilme kapasitesidir. Rejeneratif endodontik tedavinin asıl amacı pulpa dokusunu tüm tabakaları ile beraber yeniden oluşturmaktır. Geleneksel rejeneratif endodontik tedavileri (RET) izleyen hem hayvan çalışmalarından hem de insan dişlerinden elde edilen histolojik veriler, rejeneratif edilmiş bir pulpa-dentin kompleksinden ziyade yeni bir onarım dokusunun oluştuğunu histolojik olarak kanıtlamıştır.^{2,3} Bu onarım dokusunun esas olarak kemik, sement ve fibröz dokulardan oluştuğu ortaya koyulmuştur.⁴ Geleneksel rejeneratif endodonti tekniklerinin pulpa rejenerasyonunu gerçek anlamda gerçekleştirememesi ve kök hücre tabanlı doku mühendisliği teknolojilerindeki son gelişmeler, pulpa/dentin kompleksi için yeni bir rejeneratif yaklaşıma doğru eğilimi artırmıştır.⁵

Klinik olarak başarılı bir pulpa rejenerasyonu elde etmek için yeni bir yöntem olarak kök kanalı tedavisi gerektiren dişlere, hastanın çekilmiş başka bir dişinden alınan diş pulpası kök hücrelerinin transplantasyonu fikri ortaya atılmıştır.^{6,7} Daha yakın zamanda ise pulpa kök hücre transplantasyonundan ziyade tüm pulpanın transplantasyonunun, kök hücrelerin doğal ortamlarında farklılaşması için daha uygun bir "doku iskelesi" oluşturabileceği fikri gündeme gelmiştir.⁵ Bu sayede çoğu sinir ve kan damarının zaten oluşmuş olması, nakledilen pulpanın revaskülarizasyonu ve bağlantı sürecini kolaylaştıracağı düşünülmektedir. Ayrıca, pulpa rejenerasyon tekniğinin bu yöntemi, kök hücrelerin in vitro olarak laboratuvar ortamında genişletilmesine ihtiyaç duyulmadan sadece klinik prosedürlerle elde edilebilmesine olanak tanımaktadır.^{5,8}

Rejeneratif Endodontik Tedavi Tarihiçesi ve Tanımlamaları

Rejeneratif endodonti, pulpa-dentin kompleksindeki hücreler ile birlikte dentin ve kök yapısını da içeren zarar görmüş dokuları yenisi ile değiştirmek için tasarlanmış biyolojik temelli prosedürler olarak tanımlanmaktadır.⁹

Geçmişten bu yana bu tedavi prosedürünün tanımlanması ile ilgili farklı görüşler oluşmuştur. Yeni oluşan dokunun içeriğinin tam olarak bilinmediği ve kesin olan tek şeyin kan desteği olduğunu savunanlar "revaskülarizasyon" tanımını desteklemişlerdir. Öte yandan Huang ve Lin¹⁰ revaskülarizasyon terimi yerine "indüklenmiş veya yönlendirilmiş doku rejenerasyonu veya rejenerasyonu" terimlerini önermiştir. Lenzi ve Trope¹¹ kök kanalı içerisinde spesifik olmayan canlı dokuları tarif ettiği için ve kök kanal boşluğunda yeniden oluşan dokuların sadece kan damarları değil aynı zamanda sert ve yumuşak dokular da olduğunu vurgulayarak "revaskülarizasyon" yerine daha uygun bir terim olarak "revitalizasyon"u önermişlerdir. Weisleder ve Benitez¹² ise kök gelişiminin devam etmesinin sadece basit bir apikal kapanma olmadığını ve bu durumun fizyolojik kök gelişimi ile eşit olduğundan bahsetmiş ve "maturogenesis" teriminin uygun olduğunu düşünmüşlerdir. Hargreaves ve ark.¹³ bu tedavi protokolünü indüklenmiş veya yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile ilişkilendirdikleri için "rejeneratif endodontik terapi" terimini tercih etmişlerdir. Diogenes ve ark.¹⁴ yaptıkları çalışmada geleneksel RET sonucu oluşan dokunun onarım dokusu olduğunu vurgulamış ve "rehberli endodontik onarım" terimini önermiştir. Ardından Lin ve ark.¹⁵ geleneksel RET'nin hücre temelli bir yaklaşım olmadığını ve modern doku mühendisliği kavram ve yöntemlerinin kullanılmadığının altını çizerek "hücre bazlı RET" (CF-RET) ve doku mühendisliği kavramlarına uyan ve kök hücre temelli tekniğe ise "hücre bazlı RET" (CB-RET) terimini uygun görmüştür. Hücre bazlı yaklaşım (CF-RET), kök apeksinin çevresinde bulunan kök hücrelerin proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını artırarak yenilenmeyi amaçlamaktadır. Hücre bazlı yaklaşım ise temel olarak çoklu doku iskelesi sistemleri ve büyüme faktörleri ile birlikte çeşitli

kök/progenitör hücre kaynaklarının kullanımına dayanmaktadır.¹⁶ CB-RET, American Association of Endodontists (AAE) ve European Society of Endodontology (ESE) tarafından henüz önerilmemektedir ve üzerinde yapılan çalışmalar hala devam etmektedir. Günümüzde literatürde revaskülarizasyon, revitalizasyon ve rejeneratif endodonti benzer anlamlı olarak ve birbirinin yerine kullanılmakla birlikte en çok tercih edilen terim RET terimidir.¹⁷

Rejeneratif Endodonti Tekniği İle İlgili Başarı Tartışması

RET sonrası başarısızlığı belirten net bir fikir birliği literatürde tanımlanmamıştır.¹⁸ Ağrı, sinüs yolu, mobilite, şişlik, perküsyon hassasiyeti gibi semptomların tedavi bitiminde devam etmesi başarısızlığın bir işareti olarak nitelendirilmiştir.¹⁹ Ancak bazı çalışmalarda renklenme, kök oluşumunun devam etmemesi, kanal içerisine kanın dolmaması, koronal sızıntı, dişte kırık oluşması, kısmi kanal obliterasyonu gibi bulgular başarısızlık olarak gösterilmiştir.²⁰⁻²² AAE 2021 yılında RET için klinik uygulamalarda kullanılmak üzere tedavi prosedürü oluşturmuştur. Bu rehberde RET sonrasında ulaşılabilecek hedefler belirlenmiştir.²³

Tedavi hedefleri

1. Primer hedef: Semptomların eliminasyonu ve kemik dokusunda iyileşme
2. Sekonder hedef: Kök duvarlarının kalınlığında ve/veya boyunda artma (arzu edilir ancak şart değil)
3. Tersiyer hedef: Vitalite testine pozitif yanıt alınması²⁴

RET'nin primer hedefi olan enfeksiyonun bulgu ve semptomlarının elimine edilip kemik iyileşmesinin gerçekleşmesinin genel olarak ulaşılabilecek bir hedef olduğu ve bu hedefe çok yüksek oranlarda ulaşıldığı gösterilmiştir.²⁴ Tong ve ark.²⁴ ve Torabinejad ve ark.²⁵ yaptıkları iki sistematik incelemede RET'nin primer hedefine yüksek olasılıklarla (%91-94 oranında periapikal iyileşme) ulaşılabileceğini göstermişlerdir. RET'nin sekonder hedefi olan kök kanalı duvarlarının kalınlığında artış ve/veya boyunda artma, çalışmalarda değişik oranlarda görülmüştür.^{24,26} Diogenes ve ark.²⁷

gerçekleştirdikleri çalışmada, RET sonrası nekrotik pulpalı genç sürekli dişlerde tersiyer hedef olan vitalite testine pozitif yanıt alınmasının yayımlanan olguların %50-60'ında görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca kök kanalı boşluğunda oluşan dokunun histolojik değerlendirmesi sonucu duvarların kalınlaşmasından sorumlu olan dokunun sement, kemik ve periodontal ligament benzeri doku olduğu ortaya konmuştur.²⁰ Bu durum kök kanalı boşluğunda oluşan farklı karakterdeki dokunun uzun vadede nasıl bir davranış göstereceği sorusunu gündeme getirmiştir.²⁸ Özellikle doku iskelesi olarak kan pıhtısı kullanan geleneksel RET'leri izleyen hem hayvan çalışmalarından hem de insan dişlerinden elde edilen histolojik veriler, yeni rejeneratif edilmiş bir pulpa-dentin kompleksinden ziyade yeni bir onarım dokusunun oluştuğunun histolojik kanıtını göstermiştir.²⁸

RET ile ilişkili kanal içi kalsifikasyonun %62,1 oranında görülen bir bulgu olduğu da Song ve ark.'nın²⁹ yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. Bunun sebebi ise kök kanalı boşluğunda oluşan pıhtının içerdiği büyüme faktörlerinin periapikal dokulardaki istenmeyen diğer kök hücreleri çekmesi ve mineralize dokuların (kemik, sement vb.) kök kanalı içinde ektopik birikimini başlatabilmesidir. Kök kanalı boşluğunda oluşan progresif daralma ise eğer ileride gerekli görülürse yapılacak olan endodontik tedaviyi zorlaştırmaktadır.^{30,31}

Biyolojik doku iskelesi olarak kan pıhtısı kullanımının oluşturduğu sorunları ortadan kaldırmak için trombosit açısından zengin plazma (TZP) ve trombosit açısından zengin fibrin (TZF) gibi otolog trombosit konsantreleri kullanılan nispeten daha yeni RET teknikleri tanıtılmıştır. Ancak bu trombosit konsantrelerinin doku iskelesi olarak kullanımı çocuk hastalarda kan alımı sırasında kooperasyon sorunu yaşanabileceği için sınırlıdır ve klinik kullanımları için ek ekipman ve laboratuvar süreci gerektirmektedirler.¹⁷ Ayrıca maaliyetlerin yüksek olması, santrifüj işlemlerinin zorluğu gibi dezavantajlara da sahiptirler.^{32,33} Bununla beraber Kim ve ark.³⁴ yaptıkları çalışmada TZP ve TZF iskelelerinin kan pıhtısına üstünlüğünün kanıtlanmadığını vurgulamışlardır. Bunlara ek

olarak TZP ve TZF kullanılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar yine, rejenere bir pulpa yerine mineralize ve fibröz bağ dokuları içeren onarım dokusuna ilişkin benzer histolojik bulguları göstermiştir.³

Geleneksel RET’de dentin, EDTA kullanımı sonrası serbest kalan büyüme faktörlerinin içsel bir kaynağı olarak kullanılmıştır, ancak bu uygulama, in vivo deneylerde primer dentinin veya gerçek pulpa dokusunun histolojik olarak gösterilmesine yol açmamıştır⁵. Benzer şekilde daha önce RET ile tedavi edilen ancak daha sonra sekonder travma ve kırıklar nedeniyle çekilen dişlerin histolojik değerlendirmesi, yeni oluşan dokunun kaybedilen diş pulpasına benzemediğini düşündürmektedir.¹⁴

Ayrıca yeni oluşan vaskülarize iyileşme dokusunun sürekli kök gelişimini teşvik etme potansiyelinin apikal papilla ve Hertwig epitelyal kök kınının travma veya apikal periodontitis sonucu aldığı hasarın boyutuyla sınırlı olduğu ve öngörülemez tedavi sonuçlarına yol açtığı bilgisi unutulmamalıdır.^{15,35,36} Geleneksel RET’de kök gelişiminin devam etmesi kök kanalının apikal üçte birlik kısmındaki artık kök hücrelere bağlı olduğu ve bu hücrelerin de sınırlı bir kısmının kök kanalına ulaşabildiği düşünüldüğünde, bu tekniği kullanarak tüm pulpa dokusunu yenilemenin oldukça güç olduğu düşünülmektedir.²

Bu sonuçlar, bu geleneksel tedavi yaklaşımının "rehberli endodontik onarım"¹⁴ veya "CF-RET"¹⁵ olarak tanımlanmasına yol açmıştır. Geleneksel RET’lerin (CF-RET) pulpa rejenerasyonunu gerçek anlamda sağlayamadığı kanıtlanmış olsa da oluşan sement, kemik ve periodontal ligament benzeri dokunun klinik olarak başarısızlık sayılmadığı vurgulanmalıdır. Gerçek anlamda pulpa rejenerasyonu görülmesi de oluşan onarım dokuları diş sağkalımını devam ettirebilmektedir.³⁴ Bunun yanında kök kanalında kaybedilen dokunun canlılığını ve kısmen savunma mekanizmasını biyolojik olarak geri kazandırmakta, nekroz/apikal periodontitisin semptom ve bulgularının eliminasyonunu sağlamakta, böylece hasta ve klinisyen merkezli başarılı sonuçlara ulaşabilmektedir.¹⁴ Hasta merkezli başarı, şişlik ve ağrı gibi hastalık semptomlarının kaybolması

ve dişin sağkalımının devam etmesi ile elde edilmektedir. Klinisyen merkezli başarı ise hasta merkezli başarı kriterlerine ek olarak radyografik olarak iyileşmenin görülmesi, kök kanal gelişiminin devam etmesi ve vitalite sonuçlarına pozitif yanıt alınması ile elde edilmektedir. Bilim insanı merkezli başarı ise ancak pulpa rejenerasyonun histolojik olarak gerçekleşmesi ile elde edilebilmektedir.¹⁴

Sürekli Diş ve Süt Dişi Pulpa Kök Hücreleri

Kök hücreler, bazı dokularda bulunan ve ihtiyaç halinde birçok hücreyi oluşturma potansiyeline sahip, sürekli olarak çoğalabilen, çeşitli dokulara dönüşebilen ve kendi kendini yenileyebilen ana hücreler olarak tanımlanmaktadır.³⁷

Kök hücreler farklı hücrelere dönüşüm potansiyellerinin farklı olmasından dolayı ikiye ayrılırlar: embriyonik kök hücreler ve erişkin kök hücreler. Embriyonik kök hücreler çok daha yüksek farklılaşma potansiyeline sahiptirler.³⁸ Göbek kordonu, kemik iliği, yağ dokusu, ve diş pulpası erişkin kök hücrelerin vücudumuzda buldukları dokulara örnektir.³⁹ Embriyonik kök hücrelerle kıyaslandığında farklılaşma potansiyelleri daha zayıf olmasına rağmen çok daha kolay elde edilebilmeleri, erişkin kök hücrelerin son yıllarda popülerlik kazanmasını sağlamıştır.⁹ Ayrıca erişkin kök hücreler, hastaların kendileri tarafından üretilebildikleri için rejenerasyonun gerçekleştirilmesinde RET için de umut vadetmektedirler.⁴⁰

Diş çevresindeki dokularda birçok erişkin kök hücre bulunmasına rağmen RET, kök hücre olarak en çok apikal papilla kök hücreleri (SCAP), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC), dental pulpa kök hücreleri (DPSC) ve dental folikül kök hücreleri (DFSC) gibi apikal dokularda canlı kalmış hücrelerden yardım almaktadır.^{41,42} Bunların dışında RET için kullanılan dental olmayan kök hücreler ise kemik iliği kök hücreleri (BMMSC), yağ dokusu kaynaklı kök hücreler (ADSC), embriyonik kök hücreler (ESC) ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerdir (iPSC).⁴³ Dental kök hücreler, pulpa rejenerasyonu için tercih edilen ana hücrelerdir çünkü mükemmel proliferatif aktiviteye, nöral ve vasküler farklılaşma yeteneğine sahiptirler ve özellikle ESC’ler ile karşılaştırıldığında dental

kök hücreler daha az etik sorun teşkil etmektedir.⁴⁴ Ayrıca, dental pulpa kök hücrelerinin, hayat boyu erişimlerinin ve elde edilmelerinin kolaylığından dolayı en uygun kök hücre kaynaklarından biri olabileceği belirtilmektedir.⁴⁵

Gronthos ve ark.⁴⁶ ilk olarak insan DPSC'lerini insan üçüncü azı dişlerinden izole etmiş ve tanımlamıştır. DPSC'ler esas olarak üçüncü azı dişlerinden veya ortodontik olarak çekimi gereken dişlerden elde edilebilirler. Son yıllarda, çekilmiş süt dişlerinden de multipotent kök hücreler izole edilmeye başlanmıştır ve bu hücrelerin onarım potansiyelleri de incelenmektedir.⁴⁷ Stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) veya human deciduous pulp stem cells (hDPSC) erişkin kök hücrelerden daha hızlı çoğalır, daha az olgunlaşmıştır ve bu nedenle daha çeşitli hücre tipine dönüşme potansiyeline sahiptirler.⁴⁷ Bu farklılık sayesinde birden çok terapi amaçlı uygulamaya olanak sağlamaktadırlar. hDPSClerin ayrıntılı biyolojisi belirsizliğini korusa da bu hücrelerin pulpa rejenerasyonu yanında kemik oluşumunu indükleyebileceği, dentini oluşturabileceği ve implantasyondan sonra da hayatta kalabileceği gösterilmiştir.⁴⁸ Bu nedenle, süt dişlerinin, otolog kök hücre transplantasyonu ve doku mühendisliği dahil olmak üzere kök hücre tedavileri için bir kaynak olabileceği düşünülmektedir.⁴⁸ Rosa ve ark.'nın⁴⁹ 2013 yılında yaptıkları hayvan çalışmalarında hDPSC'ler, diş pulpası rejenerasyonu için başarıyla kullanılmıştır.

Sonuç olarak süt dişleri, üçüncü büyük azı dişleri ve ortodontik sebeplerle çekilen dişler gelecekte rejeneratif tedaviler için önemli bir kaynak olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, kişinin kendi hücrelerinin depolanması ve kullanılması; allojenik hücrelerin kullanılmasında yaşanabilecek immunolojik ve etik zorlukların üstesinden gelmeyi sağlayacaktır.⁵⁰ Kök hücre tedavileri, geniş kapsamlı tıbbi faydaları ile hastalıkları ve defektleri tedavi etmede devrim yaratan bir tedavi modeli olarak hızla ilerlerken süt dişi pulpası kök hücreleri de bu çalışmalarda kullanılacak ideal bir kaynak olarak görülmektedir.⁴⁸

Pulpa Transplantasyonları İle İlgili Çalışmalar

1. Daimi Dişe hDPSC Ototransplantasyonu

Xuan ve ark.⁶ ilk olarak yaptıkları hayvan deneylerinde otolog süt dişi kök hücrelerinin implantasyonunun, odontoblast tabakası, kan damarları ve sinirleri içeren rejenere diş pulpasını oluşturduğunu göstermişlerdir. Yaşları 7 ile 12 arasında olan, sürekli kesici dişleri travma görmüş ve apikal periodontitis teşhisi konan hastalar rastgele bir şekilde iki gruba ayrılmıştır: kök hücre implantasyon grubu (deney grubu) ve geleneksel apeksifikasyon grubu (kontrol grubu). Deney grubundaki hastaların, travma görmüş kesici dişine, otolog süt kanin dişi pulpasından elde edilen hDPSC agregatları implante edilmiştir. Kontrol grubunda travma görmüş kesici diş, kalsiyum hidroksit kullanılarak apeksifikasyon yöntemi ile tedavi edilmiştir. hDPSC implantasyonunun güvenliğini değerlendirmek için, hDPSC implante edilmiş 20 hastayı 24 ay boyunca takip etmişler ve herhangi bir yan etki gözlemlenmemişlerdir.⁶ Otolog hDPSC'ler hastanın maksiller süt kanin dişinden elde edilmiştir. Süt dişi pulpa dokusu enzimler yardımı ile hDPSClerine ayrıştırılmıştır. Hücreler, kültürde 2 hafta boyunca genişletilmiş ve normal mezenkimal kök hücre (MSC) morfolojisi göstermiştir. Bir hastanın dişi, hDPSC implantasyonundan 12 ay sonra yeniden diş travması alması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Diş çekilmiştir ve dişte yeni oluşan pulpa benzeri doku pulpektomi ile çıkarılarak histolojik olarak incelenmiştir. Histolojik boyama, hDPSC implantasyonunun, normal diş pulpasına benzer şekilde odontoblast tabakası, bağ dokusu ve kan damarları içeren 3 boyutlu bir pulpa dokusu rejenerasyonuna yol açtığını göstermiştir. Bu çalışma ile hDPSC'lerin bir doku iskelesi olmadan travma görmüş kesici dişlere implante edildiğinde pulpa dokusunun üç boyutlu olarak rejenere edilebileceğini destekleyen ilk deneysel ve klinik kanıtları sağlamaktadır. Otolog hDPSC implantasyonunun 24 aya kadar güvenli bir yaklaşım olduğu gösterilse de tam güvenlik ve etkinliği gözlemlenmek için daha uzun süreli takip gerekmektedir.⁶

Liang ve ark.⁵¹ 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada in vitro kök hücre kültürüne ihtiyaç olmadan pulpa-dentin kompleksinin rejenerasyon edilebilirliğini araştırmış ve bu amaçla, pulpal MSC'lerin kaynağı olarak hücre kültürü olmadan ufaltılmış pulpanın (minced pulp, MP) doğrudan naklini kullanan yeni bir protokol önermiştir. Yaptıkları in vitro deneylerden elde ettikleri veriler, MSC'lerin MP dokularından doku iskelesine göç ettiğini ve MP'nin pulpa rejenerasyonu için bir MSC kaynağı olarak kullanılmasına izin verdiğini ve böylece hücre nakli için DPSC'lerin in vitro kültürüne olan ihtiyacı ortadan kaldırdığını göstermiştir. Bu çalışmanın ardından pulpa rejenerasyonu için pulpanın bütün olarak transplante edilmesi ile ilgili araştırmalar artış göstermiştir. 2019 yılına gelindiğinde Huang ve ark.⁵² RET için biyolojik doku iskelesi olarak otolog süt dişi pulpası kullanmanın uygulanabilirliğini hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda göstermiştir.

2. Daimi Dişe Pulpa Otoransplantasyonu

Yapılan bu çalışmaların ardından Feitosa ve ark.⁵ pulpa-dentin kompleksinin rejenerasyonu için otolog pulpa transplantasyonunun insanlar üzerindeki uygunluğunu araştırmış ve "diş pulpası ototransplantasyonu" olarak adlandırdıkları yeni bir RET yöntemi ileri sürmüşlerdir. Tüm pulpanın naklinin, DPSC'lerin doğal ortamlarında farklılaşması için en uygun "iskeleyi" vereceğini düşünmüşlerdir. Çünkü pulpanın içinde çoğu sinir ve kan damarının var olmasının transplante edilen pulpanın revaskülarizasyonunu ve bağlantı sürecini kolaylaştırabileceği ileri sürülmüştür. Bununla beraber pulpa ototransplantatının içinde barındırdığı büyüme faktörlerinin dentinogenezi teşvik etme, odontoblast progenitörlerinin fenotipik ekspresyonuna rehberlik etme ve farklılaşmayı kolaylaştırma potansiyeli yüksektir, ayrıca iyileşmenin ilk aşamalarında anjiyogenezi teşvik ederek kök hücre çoğalmasını teşvik edebilmektedir.⁵³ Feitosa ve ark.⁵ hazırladıkları olgu serisinde diş pulpası ototransplantasyonu için klinik prosedürleri tanımlamayı ve bu RET yöntemiyle tedavi edilen 3 hastanın en az 9 aylık klinik takibini gerçekleştirmeyi amaçlamışlardır.

Çalışmaları için kök kanalı tedavisine ihtiyaç duyan tek köklü bir küçük azı ve çekimi

gereken üçüncü büyük azı dişine sahip üç hasta seçilmiştir. Kanal enstrümantasyonunda döner eğeler ve irrigasyon için de triantibiyotik solüsyon (siprofloksasin, minosiklin ve metronidazol) kullanılmıştır. Klinik protokol revaskülarizasyona benzer olmadığı için apikal kanama indüklenmemiştir. Çekilen üçüncü büyük azı dişine önce bir çentik atılmış ardından oluşturulan çentiğe keskin ve düz bir cerrahi elevatör ile bastırılmış ve pulpa küçük bir presel ile dikkatli bir şekilde çıkarılmıştır. Pulpa dokusu donör diştten reseptör dişin kök kanalına dezenfekte edilmiş gütaperka konları yardımıyla yerleştirilmiştir.⁵ Pulpa ototransplantasyon prosedürüne tabi tutulan her bir diş birinci yılın sonunda apikal revaskülarizasyonu doğrulamak için ultrasonik değerlendirme yapılmış ve revaskülarizasyon kanıtlanmıştır. 1 yıllık takipte tüm hastalarda endodontik/periodontal komplikasyon belirtileri gözlenmemiştir.⁵ Sonuç olarak pulpa dokusu ototransplantasyonunun, transplant reddinin olmaması, tüm hücrelerin aynı DNA ve RNA'yı içermesi, tamamen olgun bağ dokusu içermesi, oluşturulmuş bir nöronal ağ ve önceden oluşturulmuş vaskülarizasyon gibi çeşitli avantajlara sahip olduğu ve bu faktörlerin pulpa rejenerasyon tedavilerinin başarısını arttıracakları düşünülmektedir.⁵ Bu çalışmanın ardından rejeneratif tedavilerde pulpa transplantasyonu ile ilgili yapılan araştırmaların sayısı artmıştır. Pulpa kaynağı olarak üçüncü büyük azı dişleri dışında mesiodenslerin kullanımı ve süt dişlerinden elde edilecek pulpanın tranplantasyonu fikri ortaya atılmıştır.^{28,45} Transplante edilen pulpa, fizibilitesi ve hücre büyümesi, farklılaşması ve konak reddi riski olmaması nedeni ile optimal bir doku iskelesi görevi görebilir.⁵ Aynı potansiyel, kök hücrelerin ve büyüme faktörlerinin zengin bir kaynağı olan süt dişi pulpası için de geçerlidir.⁵⁴

3. Daimi Dişe Süt Dişi Pulpası Ototransplantasyonu

Çehrel ve ark.²⁸ süt dişi pulpasının, nekrotik pulpalı ve apikal periodontitisli genç sürekli dişlerin RET'leri için doğal ve biyolojik bir doku iskelesi olarak kullanılacağı bir olgu serisi planlamıştır. Tüm dişlere ortak, iki seanslık RET protokolü uygulanmıştır. İkinci (ototransplantasyon) seansta, diş kuronları

dezenfekte edilmiş sonra sürekli kesici dişlerin giriş kaviteleri tekrar açılmıştır. Ototransplantasyondan önce apikal kanama indüklenmemiştir. Ardından donör süt maksiller kanin diş kuruğu üzerinde bir endodontik giriş kavitesi açılmıştır. Tüm pulpayı (koronal ve radiküler pulpa) çıkarmak için önceden sterilize edilmiş tirnerf kullanılmıştır. Daha sonra, tüm pulpa steril bir presel kullanılarak trirnerften ayrılmış ve süt kanin sterilize edilmiş gütaperka konuları kullanılarak alıcı dişin kök kanalına nazikçe yerleştirilmiştir. Süt kanin dişinin kök kanalı, iyodoform içerikli kalsiyum hidroksit patı ile doldurulmuştur.²⁸ Sonuç olarak, tüm dişler klinik semptomların yokluğunda tam periradiküler iyileşme göstermiştir. Kök duvar kalınlığında hafif bir artış göstermiştir. Kök kanal daralması veya obliterasyonuna dair görünür bir işaret olmamıştır. Donör süt kanin dişlerinde klinik semptomlar görülmemiş ve radyografik olarak kalsiyum hidroksit-iyodoform patının rezorpsiyonu ile fizyolojik kök rezorpsiyonunun kanıtını göstermiştir.²⁸

Çehrel ve ark.²⁸ hazırladıkları olgu serisinde, kök duvarı kalınlığındaki artışın 1 ve 2 yıllık radyografik gözlemi, tipik olarak daha progresif ve kontrolsüz kök duvarı kalınlaşması potansiyeli olan rutin bir geleneksel revaskülarizasyon olgusuna kıyasla belirgin şekilde yavaş ve kontrollü olarak bulunmuştur. Süt dişi pulpasının kalsifikasyon için düşük eğilime sahip olması, indüklenmiş apikal kanamanın olmaması ile birleştiğinde agresif mineralize edici özelliklere sahip SCAP olmayan hücrelerin kök kanalına akışını önlemiş olabileceği varsayılmıştır.⁵⁵ Bu sayede zaman içinde kontrolsüz ve progresif kalsifik doku birikimini olumlu bir şekilde sınırlamış olabileceği düşünülmüştür.²⁸

Bu çalışma ile, hasta dostu, komplike olmayan bir ototransplantasyon protokolü kullanılarak, nekrotik, açık apeksli genç sürekli dişlerin RET'lerinde süt dişi pulpasının biyolojik bir doku iskelesi olarak kullanım potansiyeline sahip olabileceği gösterilmiştir.²⁸

Yapılan son çalışmalar sonucunda tüm pulpa dokusunun transplantasyonun, rejenerasyon için optimal bir "iskele" oluşturabileceği düşünülmektedir. Aynı hastadaki bir dişe,

çekimi gereken üçüncü büyük azı dişinin pulpa ototransplantasyonunun, vücut reddi ve inflamasyon riski olmaksızın gerçek pulpa rejenerasyonu için klinik olarak uygulanabilir bir prosedür olduğu gösterilmiştir.⁵ Bununla birlikte, iki farklı kişi arasında diş pulpası transplantasyonu araştırmaya açık bir prosedürdür. Allojenik transplantasyonun bu klinik prosedürün başarısını değerlendirmek için bir sonraki adım olabileceğini düşünen Feitosa ve ark.⁸ bu konu üzerinde bir olgu sunumu yapmışlardır.

4. Daimi Dişe Allojenik Pulpa Transplantasyonu

Feitosa ve ark.⁸ diş pulpası allojenik transplantasyonu için klinik prosedürleri tanımlamayı amaçlayan ve böyle bir RET prosedürü ile tedavi edilen üç hasta için en az 24 aylık bir klinik takip gerçekleştirmiştir. Çalışmalarına üçüncü azı dişinin veya süt dişinin çekimine ihtiyaç duyan oğulları/kızları olan ve kendi tek köklü küçük azı dişlerine kök kanalı tedavisi gereken üç hasta dahil edilmiştir.⁸ Çalışmanın sonunda üç aylık kontrole kadar dişlerde elektrikli pulpa testine yanıt saptanmamıştır. Hastaların altıncı ay takiplerinde reseptör dişlerin periapikal radyolüensileri, bilgisayarlı tomografi görüntülerinde hafifçe artmış olarak bulunmuştur. Ancak ikinci yıl takibinde bu radyolüensinin tamamen yok olduğu görülmüştür. Sonuç olarak 24 aylık takip aşamasında hiçbir olguda endodontik/periodontal komplikasyon/radyolüensi belirtisi gözlenmemiştir. Olgu serisindeki tüm dişler, 6-12 ay sonra elektrikli pulpa testine pozitif yanıt vererek pulpa canlılığı göstermiştir. Her bir dişin periapikal bölgesinde ultrasonik görüntüleme ile karakteristik nabız görüntüleri alınmış, kan perfüzyonu doğrulanmış ve böylece üç hasta için revaskülarizasyon kanıtlanmıştır.⁸

Mevcut çalışmada periapikal radyolüensilerin ilk 6 aylık süreçte hafif artış göstermesi, allojenik hücrelerin varlığına bağlı olarak bazı enflamatuar mediatörlerin bölgeye gelmesi sonucu daha düşük kanlanmanın bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.⁸

Feitosa ve ark.'nın⁸ çalışması anne-baba ve çocuklar gibi yakın akrabalar arasında ve

belki de diğer aile üyeleri arasında pulpa transplantasyonunun mümkün olabileceğini gösteren ilk girişimdir. Bunun bir sonraki aşaması uzak aile üyeleri ve aile dışı donörler/reseptörler arasında pulpa transplantlarının uygunluğunu araştırmak için olası kan testlerine odaklanmak olabilir.

Sonuç

Endodontik rejenerasyon adına apikal kanamanın indüklenmesi dışında kök kanalına transplante etmek için trombositten zengin fibrin, lökositten zengin fibrin, trombositten zengin plazma, ekstrakte edilip kültür ortamında genişletilmiş diş pulpası kök hücreleri, ufaltılmış pulpa gibi çeşitli otolog karışımlar önerilmiştir. Bu tedaviler, trombosit konsantrelerinin hazırlanması veya kök hücre genişletilmesi için laboratuvar işlemleri gerektirmektedir. Pulpa transplantasyonları ise önceki klinik stratejilere kıyasla herhangi bir laboratuvar müdahalesi gerektirmeme gibi önemli bir avantaja sahiptir. Başka bir deyişle, pulpa transplantasyonu, klinik ortamı dışında başka ortam ve ekipmana gerek olmaksızın tamamen bir klinik diş hekimi muayenehanesinde gerçekleştirilebilmektedir. Bununla beraber hücreleri, doku iskelesini ve büyüme faktörlerini ayrı ayrı kullanan teknikler ile karşılaştırıldığında tüm bu bileşenleri doğal olarak içeren bir ototransplant ile daha hızlı bir doku rejenerasyonu gözlemlemek mümkün olabilir. Ancak pulpa transplantasyonlarının rutin olarak uygulanması savunulmadan önce uygulamanın klinik prosedürünü ve prognozunu belirlemek adına daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı

Makalemiz derleme türünde olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması

Bu makale yazarlarından hiçbirinin makalede bahsi geçen konu veya malzemeyle ilgili herhangi bir ilişkisi, bağlantısı veya parasal çıkar durumu söz konusu değildir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Yazar Katkısı

Fikir: E.Y, I.Y Tasarım: E.Y, I.Y, K.G Denetleme: ----- Kaynaklar: -----Malzemeler: ---- Veri Toplama: ----- Analiz: E.Y, I.Y, M.K. Literatür: E.Y, I.Y Yazı: E.Y Eleştirel İnceleme: M.K, K.G.

KAYNAKÇA

1. Yılmaz A. Rejeneratif Endodonti. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2012;46(3):91–8.
2. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod.* 2013;39(1):138-44. doi: 10.1016/j.joen.2012.09.015
3. Torabinejad M, Milan M, Shabahang S, Wright KR, Faras H. Histologic Examination of Teeth with Necrotic Pulps and Periapical Lesions Treated with 2 Scaffolds: An Animal Investigation. *J Endod.* 2015;41(6):846–52.
4. Becerra P, Ricucci D, Loghin S, Gibbs JL, Lin LM. Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J Endod.* 2014;40(1):133–9. doi:10.1016/j.joen.2013.07.017
5. Feitosa VP, Mota MNG, Vieira LV, de Paula DM, Gomes LLR, Solheiro LKR, et al. Dental Pulp Autotransplantation: A New Modality of Endodontic Regenerative Therapy—Follow-Up of 3 Clinical Cases. *J Endod.* 2021;47(9):1402–8. doi:10.1016/j.joen.2021.06.014
6. Xuan K, Li B, Guo H, Sun W, Kou X, He X, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci. Transl. Med.* 2018;10(455):eaaf3227. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf3227
7. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Ariji Y, et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1). doi:10.1186/s13287-017-0506-5
8. Feitosa VP, Mota MN, Savoldi R, Rifane T, de Paula D, Borges L, et al. The Allogenic Dental Pulp Transplantation from Son/Daughter to Mother/Father: A Follow-Up of Three Clinical Cases. *Bioengineering.* 2022;9(11):699. doi:10.3390/bioengineering9110699
9. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod.* 2007;33(4):377–90. doi:10.1016/j.joen.2006.09.013
10. Huang GT, Lin LM. Letter to the editor: comments on the use of the term “revascularization” to describe root regeneration. *J Endod.* 2008;34(5):511–2. doi:10.1016/j.joen.2008.02.009
11. Lenzi R, Trope M. Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. *J Endod.* 2012;38(3):411-4. doi:10.1016/j.joen.2011.12.003
12. Weisleder R., Benitez CR. Maturogenesis: is it a new concept? *J Endod.* 2003;29(11):776–8. doi:10.1097/00004770-200311000-00022
13. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *Pediatr Dent.* 2008;30(3):253-60.
14. Diogenes A, Ruparel NB, Shiloah Y, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a way forward. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(5):372-80. doi:10.1016/j.adaj.2016.01.009
15. Lin LM, Huang GT, Sigurdsson A, Kahler B. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. *Int Endod J.* 2021;54(6):887-901. doi:10.1111/iej.13471
16. Ahmed GM, Abouauf EA, Abubakr N, Fouad AM, Dörfer CE, Fawzy El-Sayed KM. Cell-Based Transplantation versus Cell Homing Approaches for Pulp-Dentin Complex Regeneration. *Stem Cells Int.* 2021;2021:8483668. doi:10.1155/2021/8483668
17. Cartı Dörterler Ö, Ayhan F. Rejeneratif Endodontik Tedavide Biyomalzeme Seçimi ve Doku Mühendisliği Uygulamaları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi.* 2021;23:31-42. doi:10.31590/ejosat.842306
18. Almutairi W, Yassen GH, Aminoshariae A, Williams KA, Mickel A. Regenerative Endodontics: A Systematic Analysis of the Failed Cases. *J Endod.* 2019;45(5):567-77.

- doi:10.1016/j.joen.2019.02.004
19. Chaniotis A. Treatment Options for Failing Regenerative Endodontic Procedures: Report of 3 Cases. *J Endod.* 2017;43(9):1472-8. doi:10.1016/j.joen.2017.04.015
 20. Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. *J Endod.* 2011;37(4):562-7. doi:10.1016/j.joen.2011.01.011
 21. Nosrat A, Li KL, Vir K, Hicks ML, Fouad AF. Is pulp regeneration necessary for root maturation? *J Endod.* 2013;39(10):1291-5. doi:10.1016/j.joen.2013.06.019
 22. Bukhari S, Kohli MR, Setzer F, Karabucak B. Outcome of Revascularization Procedure: A Retrospective Case Series. *J Endod.* 2016;42(12):1752-9. doi:10.1016/j.joen.2016.06.021
 23. American Association of Endodontists. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure Revised 5/18/2021. Available online: <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2021/08/ClinicalConsiderationsApprovedByREC062921.pdf>
 24. Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, Kang J, Duggal M, Nazzal H. Regenerative Endodontic Therapy in the Management of Nonvital Immature Permanent Teeth: A Systematic Review—Outcome Evaluation and Meta-analysis. *J Endod.* 2017;43(9):1453-64. doi:10.1016/j.joen.2017.04.018
 25. Torabinejad M, Nosrat A, Verma P, Udochukwu O. Regenerative endodontic treatment or mineral trioxide aggregate apical plug in teeth with necrotic pulps and open apices: a systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2017;43(11):1806-20. doi:10.1016/j.joen.2017.06.029
 26. Chen MY, Chen KL, Chen CA, Tayebaty F, Rosenberg PA, Lin LM. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *Int Endod J.* 2012;45(3):294-305. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01978.x
 27. Diogenes A, Henry M, Teixeira F, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics.* 2013;28(1):2-23.
 28. Cehreli ZC, Unverdi GE, Ballikaya E. Deciduous Tooth Pulp Autotransplantation for the Regenerative Endodontic Treatment of Permanent Teeth With Pulp Necrosis: A Case Series. *J Endod.* 2022;48(5):669-74. doi:10.1016/j.joen.2022.01.015
 29. Song M., Cao Y., Shin SJ. Revascularization-associated intracanal calcification: assessment of prevalence and contributing factors. *J Endod.* 2017;43:2025-33. doi:10.1016/j.joen.2017.06.018
 30. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli Z. Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial. *J Endod.* 2019;45(5):560-6. doi:10.1016/j.joen.2019.02.002
 31. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 2010;36(1):56-63. doi:10.1016/j.joen.2009.09.039
 32. Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J (Isfahan).* 2016;13(5):379-86. doi:10.4103/1735-3327.192266.
 33. Nivedhitha MS, Deepak S, Jacob B, et al. Scaffolds in Regenerative Endodontics: A Review. *J Oper Dent Endod.* 2020;5(2):88-98. doi: 10.5005/jp-journals-10047-0098
 34. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J.* 2018;51(12):1367-88. doi:10.1111/iej.12954
 35. Chrepa V, Joon R, Austah O, Diogenes A, Hargreaves KM, Ezeldeen M, et al. Clinical Outcomes of Immature Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures—A San Antonio Study. *J Endod.* 2020;46(8):1074-84. doi:10.1016/j.joen.2020.04.008

36. Ong TK, Lim GS, Singh M, Fial AV. Quantitative Assessment of Root Development after Regenerative Endodontic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endod.* 2020;46(12):1856-1866.e2. doi:10.1016/j.joen.2020.08.016
37. Elmas S, Uçkan Çetinkaya D. Kemik İliği ve Kök Hücre Transplantasyon İlkeleri. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2007;16(5):61-5.
38. Aşar EM, Botsalı MS. Rejeneratif Endodontik Tedavi: Bir Literatür Derlemesi. *Selcuk Dent J.* 2022;9(1):335-43.
39. Gimble JM, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: Isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytherapy.* 2003;5(5):362-9. doi:10.1080/14653240310003026
40. Téclès O, Laurent P, Zygouritsas S et al. Activation of human dental pulp progenitor/stem cells in response to odontoblast injury. *Arch Oral Biol.* 2005;50(2):103-8. doi:10.1016/j.archoralbio.2004.11.009
41. Bi R, Lyu P, Song Y, Li P, Song D, Cui C, et al. Function of dental follicle progenitor/stem cells and their potential in regenerative medicine: From mechanisms to applications. *Biomolecules.* 2021;11(7):997. doi:10.3390/biom11070997
42. Botelho J, Cavacas MA, Machado V, Mendes JJ. Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine. *Ann Med.* 2017;49(8):644-51. doi:10.1080/07853890.2017.1347705
43. Soudi A, Yazdanian M, Ranjbar R, Tebyanian H, Yazdanian A, Tahmasebi E, et al. Role and application of stem cells in dental regeneration: A comprehensive overview. *EXCLI J.* 2021;20:454-89. doi:10.17179/excli2021-3335
44. Wei Y, Lyu P, Bi R, Chen X, Yu Y, Li Z, et al. Neural Regeneration in Regenerative Endodontic Treatment: An Overview and Current Trends. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15492. doi:10.3390/ijms232415492
45. Huang AH, Chen YK, Lin LM, Shieh TY, Chan AW. Isolation and characterization of dental pulp stem cells from a supernumerary tooth. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(9):571-4. doi:10.1111/j.1600-0714.2008.00654.x
46. 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(25):13625-30. doi:10.1073/pnas.240309797
47. Reznick JB. Continuing Education: Stem Cells: Emerging Medical and Dental Therapies for the Dental Professional. *Dentaltown Magazine.* 2008;42-53.
48. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10):5807-12. doi:10.1073/pnas.0937635100
49. Rosa V, Zhang Z, Grande RHM, Nör JE. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals. *J Dent Res.* 2013;92(11):970-5. doi:10.1177/0022034513505772
50. Friedlander LT, Cullinan MP, Love RM. Dental stem cells and their potential role in apexogenesis and apexification. *Int Endod J.* 2009;42(11):955-62. doi:10.1111/j.1365-2591.2009.01622.x
51. Liang Z, Kawano S, Chen W et al. Minced Pulp as Source of Pulpal Mesenchymal Stem Cells with Odontogenic Differentiation Capacity. *J Endod.* 2018;44(1):80-6. doi:10.1016/j.joen.2017.08.011
52. Huang Y, Tang X, Cehreli ZC, Dai X, Xu J, Zhu H. Autologous transplantation of deciduous tooth pulp into necrotic young permanent teeth for pulp regeneration in a dog model. *J Int Med Res.* 2019;47(10):5094-105. doi:10.1177/0300060519862094
53. Nishino Y, Yamada Y, Ebisawa K et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) enhance wound healing and the possibility of novel cell therapy. *Cytherapy.* 2011;13(5):598-605. doi:10.3109/14653249.2010.542462

54. Huang GT, Gronthos S, Shi S. Critical reviews in oral biology & medicine: Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: Their biology and role in Regenerative Medicine. *J Dent Res.* 2009;88(9):792-806. doi:10.1177/0022034509340867
55. Kumar S, Chandra S, Jaiswal JN. Pulp Calcifications in Primary Teeth. *J Endod.* 1990;16(5):218-20. doi:10.1016/S0099-2399(06)81673-0