



PERİODONTAL DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KULLANILAN İSKELE YAPILARI

SCAFFOLDS USED IN PERIODONTAL TISSUE ENGINEERING

Dt. V.Umut BENGİ*

Prof. Dr. N.İşıl SAYGUN*

Makale Kodu/Article code: 1393
Makale Gönderilme tarihi: 11.11.2013
Kabul Tarihi: 17.04.2014

ÖZET

Periodontal tedavinin ana hedefi kaybedilen periodontal dokuların tam rejenerasyonunun sağlanmasıdır. Son yıllarda, periodontal dokuların rejeneratif tedavilerine alternatif yaklaşımlar içerisinde doku mühendisliği uygulamalarının literatürde sıklıkla yer aldığı görülmektedir. Mühendislik ve biyolojinin temel prensiplerinden faydalanılarak gerçekleştirilen doku mühendisliği çalışmalarında genel olarak yeni oluşacak dokuları destekleyen bir iskele yapı ile kaybedilmiş dokuların rejenerasyonunu sağlayacak kök hücreler, rejenerasyona katkıda bulunacak büyüme faktörlerinden faydalanılmaktadır. Doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan iskeleler, kollajen, kitosan gibi doğal biyomateriyaller, biyobozunabilen sentetik polimerler ve inorganik materyaller ile bu farklı materyallerin özelliklerinden faydalanılarak yapılan kompozit ve nanofibröz yapılardan oluşmaktadır. Bu derlemenin amacı, doku mühendisliğinin periodontoloji alanındaki uygulamalarında kullanılan ve rejenerasyonun önemli bir unsuru olan iskele yapılarının (skafold) özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Anahtar kelimeler: periodontal rejenerasyon, doku mühendisliği, iskele yapılar

ABSTRACT

The main goal of periodontal treatment is to ensure complete regeneration of lost periodontal tissues. In recent years, alternative approaches to the treatment of periodontal tissues in regenerative tissue engineering applications has been seen frequently in the literature. In general, a scaffold that supports the new forming tissues, with stem cells providing tissue regeneration of lost tissues and growth factors contributing the regeneration are used in tissue engineering studies that performed utilizing the basic principles of biology and engineering. Scaffolds used in tissue engineering applications are consist of natural biomaterials such as collagen and chitosan, biodegradable synthetic polymers and inorganic materials along with composites and nanofibrous materials that product by utilizing the characteristics of these different materials. The aim of this review is to assess and analyze the scaffolds and its features which is an important part of regeneration and used in the applications of tissue engineering in periodontology field.

Key words: periodontal regeneration, tissue engineering, scaffold

GİRİŞ

Doku Mühendisliği, materyal bilimin, mühendisliğin, moleküler biyolojinin temel ilke ve yöntemlerini uygulayarak, doku ve organların fonksiyonunu restore etmeyi, geliştirmeyi ve sağlığına yeniden kavuşturmayı hedef alan multidisipliner bir bilim alanı olarak tanımlanmaktadır¹⁻³.

Periodontitis; gingiva, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementi içeren diş destek dokularının

harabiyetine neden olan ve diş kaybıyla sonuçlanabilen, enflamatuar bir hastalıktır.^{4,5} Periodontal tedavinin amacı, hastalık etkenlerini uzaklaştırmak, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve kaybedilmiş periodonsiyumun restorasyonu ile periodontal rejenerasyonu sağlamaktır.^{4,6,7} Bu durum, sert ve yumuşak dokuları kapsayan oldukça karmaşık bir yara iyileşme sürecinin gerçekleşmesini içermektedir.⁸⁻¹⁰

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Periodontoloji AD.



Konvansiyonel periodontal tedaviler genel olarak hasarlı periodontal dokuların tamiriyle ya da sınırlı miktarda yeni atışman ve yeni destek kemik oluşumu ile sonuçlanabilmekte ve kaybedilmiş dokuların tam rejenerasyonu sağlanamamaktadır^{1,11}.

Doku mühendisliği ile periodontal rejenerasyonu sağlamada temel komponentler; periodonsiyumda yeni sement, yeni kemik ve periodontal ligament oluşumunu sağlayan kök hücrelerin, migrasyonunu, proliferasyonunu, sentezini sağlamakta rol oynayan sinyal molekülleri, yeni oluşan dokuları destekleyen iskele yapıları ve anjiyogenezisi düzenleyerek yara bölgesinin yeterince kanlanması sağlanmaktadır^{8,12-14}.

Bu derlemenin amacı, periodontal hastalıklar nedeniyle kaybedilen dokuların rejenerasyonunda doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan taşıyıcı iskele yapıların (skafold) kullanımı ile ilgili güncel yaklaşımları değerlendirmektir.

İskele yapılar

Doku mühendisliğinde hedef kaybolan dokunun yeniden oluşturulmasıdır ve hedef dokunun üretimi birçok fiziksel ve biyolojik olay ile ilişkilidir. *In vitro*, gerekli hücre sayısının sağlanması ve *in vivo*, hücrelerin implante edilmesi veya ekilmesi doku mühendisliğinin karakteristiğidir. Bu amaçla, hücre ve moleküler biyolojide eksojenik faktörlerin, hücrelerin cevabını yönlendirmek için taşınmasında iskeleler kullanılmaktadır¹⁵.

İskelelerin üretimi doku mühendisliği için en önemli teknolojik gelişmelerden biridir. İskelelerin esas fonksiyonu, doğal ekstrasellüler matrikse benzer şekilde hücre proliferasyonuna, farklılaşmasına ve biyosentezine yardımcı olmaktır¹⁶. Ayrıca, iskeleler rejenerasyon alanına yerleştirildiğinde infiltrasyon görevi de yaparak istenmeyen hücreleri uzak tutmakta da rol oynamaktadır¹.

Bozunabilen hem doğal materyallerden hem de sentetik polimerlerden üretilen iskeleler^{17,1} rejenerasyonu kolaylaştırmak amacıyla hücre migrasyonu ve büyümesi için birbirine bağlı mikroporöz yapılarından oluşmalı ve absorbe edilebilir olmalıdır¹⁹. Matriksin kimyasal kompozisyonu, hücre adezyonunu, hücre infiltrasyonunu ve materyalin çözülme hızını belirlemektedir. İskelenin yapısı, kontrollü absorpsiyon kinetikleri ve kontrollü bozulma özelliklerine sahip materyallerden oluşmalıdır.^{1,15 20,21} (Tablo 1).

Tablo 1. Periodontal doku mühendisliğinde kullanılan iskele yapıları.

İskelenin ana yapısı	Kullanılan materyaller
Doğal Biyomateryaller	kollajen, jelatin, dekstran, kitosan, fibrin, aljinat.
Sentetik Polimerler	polilaktik asit (PLA), poliglaktik asit (PGA), polilaktik-glikolik asit (PLGA), poli-kaprolakton.
İnorganik materyaller	hidroksil apatit (HA), kalsiyum fosfat (KaF).
Kompozit materyaller	HA ile PLA, PLGA, kollajen, jelatin ve kitosan gibi doğal ve sentetik materyaller kombine kullanımları ile elde edilir.
Nanofibröz İskeleler	PLGA, PLLA, PCL, poli-etilen oksit (PEO), poli-vinil alkol (PVA), jelatin, kollajen, protein ve fibrinojen içeren sentetik ve doğal biyomateryal kullanılır.

Doğal biyomateryal iskeleler

Kollajen, jelatin, dekstran, kitosan, fibrin, aljinat gibi hayvan ve bitki kaynaklarından elde edilen doğal biyomateryaller, büyüme faktörlerinin (BF) taşınmasında kullanılmaktadır.²²⁻²⁴ Doğal polimerler, doğal ekstrasellüler komponentlere ve biyolojik çevrelerine benzerlikleri, ayrıca, düşük toksisite, azalmış enflamatuar yanıt ve doğal sistemlerde bozunabilirliği gibi ek avantajları nedeniyle büyüme faktörlerini taşınmasında en sık kullanılan materyallerdir.^{23,24}

Diğer doğal ve sentetik materyaller ile kombine olarak kullanılabilen kollajen jel, mikropartikül ve diğer modifiye formları periodontal rejenerasyonda büyüme faktörlerinin taşınmasında kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Bugüne kadar Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR) membranları, sünger/hidrojel büyüme faktörü taşıma sistemleri ve doku iskelelerini içeren kollajen bazlı araçlar, periodontal rejenerasyon uygulamalarının geleceğinde önemli bir yere sahiptir.^{25,26}

Jelatin, asit ve alkalın ile kollajenden elde edilen sık kullanılan bir doğal biyomateryaldir ve poliyonik kompleksleşme özelliği nedeniyle proteinlerin ve ilaçların sürekli salınımının istendiği uygulamalar için önemli bir adaydır.²⁷⁻²⁹ Jelatin jellerin dezavantajı, suda hızlı çözünmeleri nedeniyle hızlı ilaç salınımına neden olmalarıdır.^{27,30}



Spesifik alanlara pasif veya aktif ilaç taşıyıcı olarak, ayrıca, *in vitro* stabiliteyi arttırmak ve *in vivo* protein veya enzimlerin immunojenitesini azaltmak için dekstran uygulamaları kullanılmaktadır. Deksametazon-GMA (Dex-GMA) hidrojellerinin bağlantı büyüklüğü ve biyobozunum özelliği ile kontrollü protein salınım yapabildiği belirtilmiştir.³¹⁻³³

β -glukozamin doğal bir polimer olan kitosanın, doku destek materyali olarak seçiminde, poröz yapısı, jel form özellikleri, kimyasal modifikasyon kolaylığı ve *in vivo* makromoleküllere olan yüksek afinitesi de etkili olmaktadır.¹⁷ *In vitro* araştırmaların sonuçları kitosan iskelelerin, fibroblastlar ve bFBF ile uygulamalarının doku rejenerasyonu için yararlı bir araç olabileceğini bildirmektedirler.^{34,36} Kitin ise suda ve asitte oldukça asetile ve çözünebilen yapıda bir biyopolimerdir ve toksik olmayan doğası ile çeşitli biyomedikal uygulamaları için yararlı olduğu gösterilmiştir. β -kitin hidrojellere nanobiyoaktif cam seramik nanokompozit iskele kullanılarak yapılan bir çalışmada, hücre adezyonunun ve proliferasyonunun belirgin olarak arttığı rapor edilmiş ve defektlerde periodontal kemiğin rejenerasyonunda ideal bir biyoyumlu ve biyoaktif kompozit iskele olarak belirtilmiştir.³⁷

Osteokondüktif özellikleri olan üç boyutlu poli- ϵ -kaprolakton çift-kat biyobozulabilen iskele yapının değerlendirildiği *in vitro* çalışmaya göre, periodontal defekt alanına gingival epitelin göçünü engelleyerek ve farklılaşmamış adipöz kök hücre proliferasyonunu ve adezyonunu sağlayarak periodontal doku rejenerasyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.³⁸

Sentetik polimer İskeleler

Farklı yapılarıdaki biyobozunabilen polimerler arasında, polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve polilaktik-glikolik asit gibi termoplastik alifatik poliestherler iyi biyoyumluluk, bozunabilirlik ve mekanik dayanıklılık özelliklerinden dolayı tercih edilmişlerdir.³⁹ Büyüme faktörleri için taşıyıcı olarak kullanılmasının yanı sıra, sentetik polimerler, hücre ve doku büyümesinin / penetrasyonu desteklemek için çeşitli formlarda üretilebilmektedir. Bunlar, oldukça poröz üç boyutlu ve doğrusal odaklı iskeleler, fibröz kafesler, tabakalar, hidrojeller, peletler şeklinde olabilmektedir. Ancak, termoplastik alifatik poliestherler, tek başına veya ilaç taşıma sistemlerinde kullanılsa da bazı dezavantajları vardır. İlk olarak, protein-polimer formasyonu sonucu biyolojik aktivite kaybolabilir. İkincisi, birçok geleneksel metotta, polimerler hazırlanırken organik çözücülerin

kullanılması ve düşük pH'lı asidin yıkım ürünleri dokuların rejenerasyonuna izin vermeden iskelenin tamamen bozunuma neden olabilmektedir. Bunun dışında, bu polimerleri *in vivo* aşırı inflamatuvar cevap, zayıf salınım özelliği ve polimerlerin yüksek moleküler ağırlığına bağlı kronik inflamasyon gibi yan etkileri bulunmaktadır.^{31,39-41}

PLA iskeleler, çapraz bağlantılı fiber sistemi oluşturulabilen bu yapının kullanımıyla hücre proliferasyonu için yeterli ve düzenli poroziteyi sağlayabilmektedir.⁴⁰ Poli-Laktit Glikolik Asit (PLGA), iyi biyoyumluluk, biyobozunabilirlik ve mekanik dayanıklılık gibi olumlu özellikleri nedeniyle dikkat çekmiştir.³⁹ Rekombine insan kemik morfogenetik faktör-2 (rhKMF-2) yüklü PLGA/(Hidroksil Apatit Fosfat) HAF kompozit fibröz iskelerle yapılan *in vitro* bir çalışmada, KMF-2'lerin bu nanopartiküllü iskeleden 2-8 hafta salınımının gerçekleştiği, mezenseyal kök hücrelerin ataşmanını arttırdığı ve bu hücreler üzerinde düşük toksisite gösterdiği bildirilmiştir.⁴²

PLGA/Kalsiyum fosfat (KaF) iskele ile sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde yapılan bir hayvan çalışmasında, yeni sement, kemik ve Sharpey fibrilleri içeren periodontal ligament gözlenmiştir ve ayrıca, periodontal rejenerasyonun yanısıra hazırlanan bu iskele yapı defekt alanına çökmemesi ve bukkal defekt boyunca pıhtıyı da koruması nedeniyle avantaj sağladığı belirtilmiştir.⁴³

Üç boyutlu nanoküreli PLLA iskelenin, bakteriyel gelişimin inhibisyonu için doksisisilin kontrollü olarak salınım kabiliyetini değerlendiren bir çalışmada, makroporöz ve nanofibröz yapıların iyi derecede birleştiği, 6 haftadan daha uzun zamanda bakteriyel gelişimi baskıladığı gösterilmiş ve böylece nanoküre iskele sistemlerinin protein ve ilaç moleküllerinin taşınması ile doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabileceği bildirilmiştir.⁴⁴

İnorganik iskeleler

Özellikle alveoler kemik defektlerinde polimerik iskelelere ek olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla HA ve KaF biyomateryaller kullanılmaktadır. KaF biyomateryallerin, kemik mineraline olan benzerliği, biyoaktivitesi, benzersiz bir şekilde güçlü kemik – kalsiyum fosfat oluşumunu sağlayan hücresel fonksiyonu ve osteokondüktivitesi, osteojenik hücrelerin vital fonksiyonlarını devam ettirme yeteneği, biyoyumluluğu ve vücutta negatif reaksiyonlara neden olmaması dikkat çeken özellikleridir.⁴⁵⁻⁴⁶



Polimer-KaF Kompozit simanlar ile elde edilen iskele yapıları değerlendirildiğinde; Laktik ve glikolik asit polimerlerle α -trikalsiyum fosfat sistemlerde iskele yapının dayanıklılığın artışı sağlanmıştır. Polivinil alkol ve poliakrilik asitin trikalsiyum fosfat taşıma sistemlerinin dayanıklılığını belirgin olarak arttırmaktadır.⁴⁷ Mezensimal kök hücreleri ile beraber trikalsiyum fosfat tavşan tibiasının epifizine yerleştirildiğinde, 16 gün sonra orjinal kemik dokusuna daha benzeyen yeni kemik doku ile yer değiştirdiği gösterilmiştir.⁴⁸

Periodontal ligament hücrelerinin üç boyutlu HA/Kollajen doku iskelesinde canlılığını koruduğu ve bu iskele yapı üzerine atışa olabildiğini bildiren *in vitro* çalışmaya göre uygun biyoaktif iskele yapının geliştirilmesinde doğal kollajen matriks ve HA'dan faydalanılabileceği belirtilmiştir.⁴⁹

Kompozit biyomateryaller

Doğal polimerlere kalsiyum ortofosfat granülleri eklenerek kompresyon direnci artırılabilen ve sentetik polimerlere de biyolojik özelliklerini arttırmak için biyouyumluluk gösteren doğal polimer eklenebilmektedir.⁵⁰ Seramik iskelelere sentetik ve doğal polimerler eklenerek uygulama özellikleri, enjeksiyon kolaylığı ve porözitesi artırılabilir. Böylelikle, daha üstün özelliklere sahip kompozit biyomateryallerin eldesi gerçekleştirilmeye çalışılmaktadır.³¹ Hidroksil apatit ile PLA, PLGA, kollajen, jelatin ve kitosan gibi doğal ve sentetik materyaller kombine kullanılarak kompozit iskeleler elde edilmiştir. Böylece, porözite, biyobozunum ve mekanik özellikler gibi parametrelerin geliştirilmesi sağlanmıştır.⁴⁶ Kompozit hidrojel uygulamaları, hücre/ doku penetrasyonu için yüksek derecede bağlanabilirlik sağlayan poröz mikroyapı ile büyüme faktörlerinin korunmasında yarar sağladığı bildirilmiştir.⁵¹

Diopside (DIOP: $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) seramiklerinden elde edilen biyoaktif poröz iskele yapısının, periodontal ligament hücreleri üzerine *in vitro* ve *in vivo* osteogenezis/segmentogenezise indükleyici etkisi ile periodontal doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabileceği bildirilmiştir.⁵²

Pektin, karboksimetil sellüloz ve mikrofibrile sellülozdan elde edilen yüksek poröz özelliklere sahip kompozit iskele yapının fibroblast hücrelerinin canlılığına etkisi üzerine yapılan *in vitro* çalışmaya göre, biyouyumlu kompozit iskele yapıların doku mühendisliği uygulamalarına katkısı olabileceği bildirilmiştir.⁵³

Nanofibröz iskeleler

Nanofibröz iskeleler, hücre dağılımını ve yeni doku oluşumunu destekleyen, doğal olarak meydana gelen ekstrasellüler matriksin sentetik bir kopyasıdır. Polimer bir iskeleye nanoölçekli apatit kristalleri eklenmesi ile ekstrasellüler matriks üzerine biriken apatit kristalleri taklit edilmektedir.⁴⁶

PLGA, PLLA, poli-kaprolakton (PCL), poli-etilen oksit (PEO), poli-vinil alkol (PVA), jelatin, kollajen, protein ve fibrinojen içeren birçok sentetik ve doğal biyomateryal, doku mühendisliği için nanofibröz iskele oluşturmada kullanılmıştır.⁵⁴

Nanofibröz iskeleler geleneksel üç boyutlu iskeleler ile karşılaştırıldığında daha fonksiyonel ve daha organize dokuların elde edilmesini sağladıkları bildirilmiştir. Nanofibröz materyallerin, osteojenik farklılaşmanın erken markerlarından alkalen fosfatazi ve geç osteojenik markerlardan osteokalsin ve kemik sialoproteininin sentezini arttırdığı ve vaskülarizasyon, mineralizasyon ve gömülü osteosit benzeri hücreleri içeren fonksiyonel kemik doku rejenerasyon potansiyeli olduğu belirtilmiştir.^{46,55}

Gelecekte, implant çevresi periodontal dokuların rekonstrüksiyonunda kök hücre ve büyüme faktörleri içeren, elektrostatik spinning yöntemiyle elde edilen üç boyutlu nanofibröz iskelelerin doku mühendisliğinin geleceğinde rol oynayacağı değerlendirilmektedir.⁵⁶

SONUÇ

Periodontal dokuların rejenerasyonunun sağlanmasında, rejeneratif tedavi yöntemlerini ve etkinliklerini belirlemede, rejenerasyon için gerekli olan hücreler ve moleküler olayları anlayabilmek önemli bir rol oynamaktadır. Doku rejenerasyonunda önemli rol oynayan ve dokuların orjinal formlarına yapılanmasını stimüle eden biyolojik ajanların ve büyüme faktörlerinin tanımlanması ve özelliklerinin belirlenmesi periodontolojide yeni ufukların gelişmesini sağlamıştır.

Doku mühendisliğinde, hedef dokuyu oluşturabilme yeteneğine ve gelişim ve diferansiyasyon özelliğine sahip hücreler, bu hücrelerin aktivitesini module eden büyüme faktörleri ve biyoaktif moleküllerin defekt alanına taşınmasına yardımcı olan ve hedeflenen dokunun üç boyutlu yapısını belirleyen taşıyıcı doku iskelesidir. İmplant edildikten sonra, yeni doku oluşana kadar iskele, geçici yapısal destek için gerekli



mekanik özelliklere, istenilen hücrelerin proliferasyonuna izin veren ve istenmeyen hücrelerin ise infiltrasyon alanından uzak tutacak biyolojik özelliklere sahip olmalıdır.

Günümüzde, nano-teknoloji kullanılarak çeşitli doğal, sentetik, inorganik materyallerin farklı özelliklerinden faydalanarak elde edilen üç boyutlu iskele yapılar, içine yerleştirilen doğru ve etkin biyolojik ajanlar ile periodontal dokuların rejenerasyonunun başarılmasında önemine giderek inanılmaktadır.

Rejeneratif faktörlerin uyarılmasına ve salınımına izin veren biyomateryal iskeleler için yeni dizayn konseptleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu üretim tekniklerindeki yenilikler ve üç boyutlu yapılardan elde edilen, rejenerasyonda rol oynayabilen farmakolojik ajanların ve ya büyüme faktörlerinin kontrollü salınımlarının gerçekleştirildiği iskele yapıların gelişimine yönelik araştırmalar halen devam etmektedir ve doku mühendisliği ile periodontal rejenerasyonun önemli bir kısmını oluşturduğu düşünülmektedir.

Ancak, literatürde bakıldığında, periodontal doku mühendisliğinde klasik tedavi yöntemi olarak kabul edilebilecek bir iskele geliştirmek için çalışmaların halen devam ettiği, yapılan araştırmaların sıklıkla *in vitro* ve hayvan deneyleriyle kısıtlı olduğu ve uzun dönem kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chen FM, Jin Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding opportunities. Tissue Engineering Part B: Reviews 2010;16:219-55.
2. Viola J, Lal B, Grad O. The emergence of tissue engineering as a research field. United States National Science Foundation 2003.
3. Langer R, Vacanti J. Tissue engineering. Science 1993;260:920-6.
4. Osborne H. Non-Iconic Abstraction. British Journal of Aesthetics 1976;16:291-304.
5. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. Periodontology 2000 2004;34:9-21.
6. Lee J, Stavropoulos A, Susin C, Wikesjö UME. Periodontal regeneration: focus on growth and differentiation factors. Dental Clinics of North America 2010;54:93-111.
7. Lütfoğlu M. Periodontal rejenerasyon ve büyüme faktörleri. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2007;17:35-43.
8. Ishikawa I, Iwata T, Washio K, et al. Cell sheet engineering and other novel cell-based approaches to periodontal regeneration. Periodontology 2000 2009;51:220-38.
9. Lin NH, Gronthos S, Bartold P. Stem cells and periodontal regeneration. Australian dental journal 2008;53:108-21.
10. Rios HF, Lin Z, Oh BN, Park CH, Giannobile WV. Cell-and Gene-Based Therapeutic Strategies for Periodontal Regenerative Medicine. Journal of periodontology 2011;82:1223-37.
11. Kao RT, Conte G, Nishimine D, Dault S. Tissue engineering for periodontal regeneration. J Calif Dent Assoc. 2005;33:3.
12. Rios HF, Lin Z, Oh BN, Park CH, Giannobile WV. Cell-and Gene-Based Therapeutic Strategies for Periodontal Regenerative Medicine. Journal of periodontology 2011;82:1223-37.
13. Kaigler D, Avila G, Wisner-Lynch L, et al. Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. Expert Opinion on Biological Therapy 2011;11:375-85.
14. Özcan E, Özcan Atug SS. Periodontal Rejenerasyonda Kök hücrenin yeri. Atatürk Üniv. Dis Hek. Fak. Derg. 2010;20:123-30.
15. Lynch S, Marx R, Nevins M. Tissue Engineering Applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics. 2008;Second edition:26-35.
16. Chen F-M, Jin Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding opportunities. Tissue Engineering Part B: Reviews 2010;16:219-55.
17. Lotfi G, Shokrgozar MA, Mofid R, et al. A Clinical and Histologic Evaluation of Gingival Fibroblasts Seeding on a Chitosan-Based Scaffold and Its Effect on the Width of Keratinized Gingiva in Dogs. Journal of periodontology 2011;82:1367-75.
18. Wolfe PS, Sell SA, Bowlin GL. Natural and Synthetic Scaffolds. Tissue engineering: Springer; 2011. p. 41-67.
19. Yang S, Leong K-F, Du Z, Chua C-K. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. Tissue engineering 2001;7:679-89.



20. Fisher J, Mikos A, Bronzino J. Tissue Engineering, Polymeric Scaffolds for Tissue Engineering Applications. CRC Press 2007:126-43.
21. Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering--current challenges and expanding opportunities. Science 2002;295:1009-14.
22. Lin Y, Gallucci G, Buser D, et al. Bioengineered periodontal tissue formed on titanium dental implants. Journal of dental research 2011;90:251-6.
23. Soppimath K, Aminabhavi T, Dave A, Kumbar S, Rudzinski W. Stimulus-Responsive "Smart" Hydrogels as Novel Drug Delivery Systems*. Drug development and industrial pharmacy 2002;28:957-74.
24. Luginbuehl V, Meinel L, Merkle HP, Gander B. Localized delivery of growth factors for bone repair. European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics 2004;58:197-208.
25. Blumenthal NM, Koh-Kunst G, Alves MEAF, et al. Effect of surgical implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a bioabsorbable collagen sponge or calcium phosphate putty carrier in intrabony periodontal defects in the baboon. Journal of periodontology 2002;73:1494-506.
26. Wikesjö UM, Sorensen RG, Kinoshita A, Jian Li X, Wozney JM. Periodontal repair in dogs: effect of recombinant human bone morphogenetic protein-12 (rhBMP-12) on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. Journal of Clinical Periodontology 2004;31:662-70.
27. Young S, Wong M, Tabata Y, Mikos AG. Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules. Journal of Controlled Release 2005;109:256-74.
28. De Cock LJ, De Wever O, Hammad H, et al. Engineered 3D microporous gelatin scaffolds to study cell migration. Chemical Communications 2012;48:3512-4.
29. Takahashi Y, Yamamoto M, Yamada K, Kawakami O, Tabata Y. Skull bone regeneration in nonhuman primates by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from a biodegradable hydrogel. Tissue engineering 2007;13:293-300.
30. Chen FM, Zhao YM, Sun HH, et al. Novel glycidyl methacrylated dextran (Dex-GMA)/gelatin hydrogel scaffolds containing microspheres loaded with bone morphogenetic proteins: formulation and characteristics. Journal of controlled release 2007;118:65-77.
31. Chen FM, Shelton RM, Jin Y, Chapple ILC. Localized delivery of growth factors for periodontal tissue regeneration: role, strategies, and perspectives. Medicinal research reviews 2009;29:472-513.
32. Chen F-M, Zhao Y-M, Zhang R, et al. Periodontal regeneration using novel glycidyl methacrylated dextran (Dex-GMA)/gelatin scaffolds containing microspheres loaded with bone morphogenetic proteins. Journal of Controlled Release 2007;121:81-90.
33. Chen F-m, Zhao Y-m, Wu H, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by locally controlled delivery of insulin-like growth factor-I from dextran-co-gelatin microspheres. Journal of Controlled Release 2006;114:209-22.
34. Ji QX, Deng J, Xing XM, et al. Biocompatibility of a chitosan-based injectable thermosensitive hydrogel and its effects on dog periodontal tissue regeneration. Carbohydrate Polymers 2010;82:1153-60.
35. Thein-Han W, Kitiyanant Y, Misra R. Chitosan as scaffold matrix for tissue engineering. Materials Science and Technology 2008;24:1062-75.
36. Akman AC, Tıǧlı RS, Gümüşderelioǧlu M, Nohutcu RM. bFGF-loaded HA-chitosan: A promising scaffold for periodontal tissue engineering. Journal of Biomedical Materials Research Part A 2010;92:953-62.
37. Sowmya S, Kumar S, Chennazhi K, et al. Biocompatible β -chitin Hydrogel/Nanobioactive Glass Ceramic Nanocomposite Scaffolds for Periodontal Bone Regeneration. Trends in Biomaterials & Artificial Organs 2011;25-1.
38. Requicha JF, Viegas CA, Hede S, et al. Design and characterization of a biodegradable double-layer scaffold aimed at periodontal tissue-engineering applications. Journal of tissue engineering and regenerative medicine 2013.



39. Jain RA. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycolide)(PLGA) devices. *Biomaterials* 2000;21:2475-90.
40. Gregor A, Hošek J. 3D Printing Methods of Biological Scaffolds used in Tissue Engineering Proceedings of International Conference On Innovations, Recent Trends And Challenges In Mechatronics, Mechanical Engineering And New High-Tech Products Development. *Mecahitech'11* 2011;3.
41. Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers* 2011;3:1377-97.
42. Nie H, Soh BW, Fu YC, Wang CH. Three-dimensional fibrous PLGA/HAp composite scaffold for BMP-2 delivery. *Biotechnology and bioengineering* 2008;99:223-34.
43. Carlo Reis EC, Borges APB, Araújo MVF, et al. Periodontal regeneration using a bilayered PLGA/calcium phosphate construct. *Biomaterials* 2011.
44. Feng K, Sun H, Bradley MA, et al. Novel antibacterial nanofibrous PLLA scaffolds. *Journal of controlled release* 2010;146:363-69.
45. Barinov S, Komlev V. Calcium phosphate bone cements. *Inorganic Materials* 2011;47:1470-85.
46. Smith I, Liu X, Smith L, Ma P. Nanostructured polymer scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* 2009;1:226-36.
47. Westedt U, Kalinowski M, Wittmar M, et al. Poly (vinyl alcohol)-graft-poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles for local delivery of paclitaxel for restenosis treatment. *Journal of controlled release* 2007;119:41-51.
48. Kasten P, Beyen I, Niemeyer P, et al. Porosity and pore size of β -tricalcium phosphate scaffold can influence protein production and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells: an in vitro and in vivo study. *Acta biomaterialia* 2008;4:1904-15.
49. Guo J, Wang Y, Cao C, et al. Human periodontal ligament cells reaction on a novel hydroxyapatite-collagen scaffold. *Dental Traumatology* 2013;29:103-9.
50. Zhang Y, Wang Y, Shi B, Cheng X. A platelet-derived growth factor releasing chitosan/coral composite scaffold for periodontal tissue engineering. *Biomaterials* 2007;28:1515-22.
51. Izumi Y, Aoki A, Yamada Y, et al. Current and future periodontal tissue engineering. *Periodontology* 2000 2011;56:166-87.
52. Zhang Y, Li S, Wu C. The in vitro and in vivo cementogenesis of CaMgSi₂O₆ bioceramic scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2014;102:105-16.
53. Ninan N, Muthiah M, Park I-K, et al. Pectin/carboxymethyl cellulose/microfibrillated cellulose composite scaffolds for tissue engineering. *Carbohydrate Polymers* 2013;98:877-85.
54. Sun W, Yan Y, Lin F, Spector M. Biomanufacturing: a US-China national science foundation-sponsored workshop. *Tissue engineering* 2006;12:1169-81.
55. Zhang L, Webster TJ. Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration. *Nano Today* 2009;4:66-80.
56. Zhang X, Zhou X, Hu D. Combining 3-dimensional degradable electrostatic spinning scaffold and dental follicle cells to build peri-implant periodontium. *Dental Hypotheses* 2013;4:118.

Yazışma Adresi:

Dt., V.Umut Bengi
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Dış Hekimliği Bilimleri Merkezi
Periodontoloji AD.
Tel: 312 3046037
e-mail: umutbengi@hotmail.com

