



OSSEOİTEGRASYON VE KEMİK REJENERASYONUNDA KEMİK DOKU MÜHENDİSLİĞİNİN YERİ

OSSEOINTEGRATION AND BONE REGENERATION IN BONE TISSUE ENGINEERING

Doç. Dr. Perihan OYAR*

Makale Kodu/Article code: 2449

Makale Gönderilme tarihi: 02.11.2015

Kabul Tarihi: 14.12.2015

ÖZ

Son yıllarda, "kemik dokusu mühendisliği" başlığı altında incelenen, yeni ve gelecek vadeden tedavi yaklaşımları ortaya atılmaya başlanmıştır. Doku mühendisliği, dokuların yenilenmesi ve yeniden yapılması konusunda umut vadeden multidisipliner bir alandır. Bu yaklaşımda üç boyutlu yapı iskeleleri büyük önem taşır. Yapı iskeleleri hücrelerin büyümesi için destek ve gerekli aktif maddelerin salımı için depo görevi görür. Klinikte kemik rejenerasyonunu arttırmak ve hızlandırmak amacıyla, poröz yapı iskeleleri ile çeşitli hücrelerin ve/veya büyüme faktörlerinin kombine edilerek implante edilmesi anlamına gelir. Doğal polimerler biyolojik özelliklerinden dolayı iskele yapımında sıklıkla kullanılır.

Anahtar kelimeler: Diş hekimliği, prostodonti, kemik, doku mühendisliği, doku iskeleleri, kök hücre.

ABSTRACT

In recent years new and promising treatment approaches studied under the title of "bone tissue engineering" have been put forward. Tissue engineering is a multidisciplinary field that is rapidly emerging as a promising new approach in the restoration and reconstruction of tissues. In this approach, three dimensional scaffolds are of great importance. Scaffolds function both as supports for cell growth and depot for sustained release of required active agents. Clinically, in order to increase and accelerate the bone regeneration, it refers to having porous scaffolds and various cells and/or growth factors combined and implanted. Natural polymers can effectively be used in scaffold fabrication due to their biocharacteristics.

Key words: Dentistry, prosthodontics, bone, tissue engineering, tissue scaffolds, stem cell.

GİRİŞ

Günümüzde, oral dokulardaki defekt ve hastalıkların tedavisinde kullanılan yöntemlerdeki kısıtlamalar yeni tedavi yaklaşımları ihtiyacını açığa çıkarmıştır. Son yıllarda kemik doku mühendisliği ile ilgili bilimsel araştırmalar özel bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Bu alandaki ilerlemeler hasarlı dokuların rejenerasyonuna olanak tanımaktadır. Bu derlemenin amacı kemik doku mühendisliğinin yeri ve önemi hakkında bilgi vermektir.

Kemik Dokusu

Kemik; hidroksiapatit kristalleri, osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler, osteojenik, hematopoetik hücreler, kollajen lifleri, kan damarları ve sinirlerden oluşan bir dokudur. Kollajen, mineral ve hücreler

kemiğin 3 temel ögesidir ve durağan olmayıp sürekli olarak yenilenirler.^{1,2} Kemik dokusunda, hematopoetik sisteme ait olan kemik iliği hücrelerinden başka dört tür kemik hücresi vardır. Bunlar osteojenik hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır.^{1,2} Osteojenik hücreler endosteumda ve periosteumun iç hücresel tabakalarında bulunan mezenkimal kökenli hücrelerdir, kemik büyümesi esnasında aktif hale geçerler.¹⁻⁴ Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarının sentezinden sorumludur ve osteojenik kökenli hücrelerdir (tip-1 kollajen, proteoglikanlar, glikoproteinler gibi). Kemik yapıcı görevleri sona erdiğinde osteositlere dönüşürler. Kemik rejenerasyonunda görevleri vardır ve kemik morfojenik proteinler sinyal proteinlerini salgırlar.^{1,2,4} Osteositler kalsifiye kemik matriksi içinde yer alırlar. Kemiğe etki eden kuvvetler karşısında pre-osteoblastların sayısı artarak kemikte remodelasyon ve yeni kemik apozis-

*Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Diş-Protez Teknolojisi Programı



yonu görülür.^{1,2} Osteoklastlar hematopoetik hücrelerin farklılaşmasıyla meydana gelen ve kemik yıkımından sorumlu hücrelerdir.^{1,2}

Kemik var olan kırıkta matris üzerine kemik matrisin çöküşüyle (endokondral kemikleşme) veya osteoblastların salgıladıkları matrisin doğrudan doğruya mineralizasyonu (intramembranöz kemikleşme) şekillenir. İntramembranöz kemik oluşumunda, bağ dokusu bir kalıp oluşturur ve yeni kemik birikimine yardımcı olur. Mezenkim hücreleri çevrelerindeki membrandaki damarlanmanın artmasıyla osteoblastlara farklılaşırlar ve daha sonra osteoid madde kalsifikasyonu gözlenir. Kalsifikasyon odakları birleşerek trabekülleri, primer kemiği veya örgü kemiği oluştururlar ve bunun sonucunda ağısı trabeküler yapı sağlanmış olur.^{1,2,4,5}

Alloplastik Materyaller (Kemik Yedek Materyalleri)

Alloplastik materyaller sentetik olarak elde edilirler ve osteokondüktifdirler.⁶ Yoğun, makroporöz veya mikroporöz olarak sınıflandırılabilen alloplastik materyaller kristal veya amorf yapıda olurlar. Alloplastik materyaller, biyoseramikler, biyoaktif camlar ve polimerler olarak gruplandırılabilir.⁷

Biyoseramikler

β -trikalsiyumfosfat, düşük yoğunluğa sahip rezorbe olabilen poröz bir yapıya sahiptir. Kalsiyum ve fosfat oranı kemikteki benzerdir. Osteokondüktif olup yeni kemik apozisyonu için fiziksel bir matris görevi görür ve greft rezorbe oldukça oluşan yeni kemik ile yer değiştirir.^{5,7-9}

Hidroksilapatit (HA), sentetik yolla elde edilebildiği gibi organik kökenli olarak da elde edilebilen kemiğin primer inorganik komponentidir. Organik kökenli olan HA porlu bir yapıya sahiptir, sentetik yollarla elde edilenler ise por içermeyen solid bir yapıya sahiptir.^{7,10,11}

Biyoaktif Camlar

Sodyum tuzları ve silikondan oluşur. Amorf yapıda olup, kristal yapı içermez. Dokuların ve kan damarlarının materyal içine doğru büyümesi gerçekleşmez çünkü poröz yapıda değildir. Konak hücreleriyle hızla reaksiyona girer, bağ dokusu ve kemik kollajenine kimyasal olarak bağlanabilir olması önemli özelliklerindedir.^{7,10}

Polimerler

Mineral kökenli materyallere alternatif olarak polimerler geliştirilmiştir. Polimerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirebilir ve arzu edilen şekilde ve büyüklükte üretilebilirler.¹²

"Hard Tissue Replacement" polimerleri biyoyumlu, mikroporöz yapıda kompozit bir polimerdir. Polimetilmetakrilat, polihidroksimetilmetakrilat ve kalsiyum hidroksit içerir. Polimer yavaş rezorbe olarak ve 4-5 yıl içinde yerini kemiğe bırakır. Kemik içi ceplerin tedavisinde, kret augmentasyonunda ve çekim sonrası alveol kemiğinin korunmasında başarılı olduğu bildirilmiştir.^{7,10}

Polilaktik asit (PLA), poliglolik asit (PGA) ve bunların kopolimerleri olan polilaktik (PLA) / poliglolik asit (PGA) sentetik polimerlerdir, biyoyumludur ve rezorbe olabilirler. Vücutta hidrolize olarak CO₂ ve H₂O açığa çıkarırlar. Genellikle kemik büyüme faktörleriyle kombine edilerek kullanıldıklarından taşıyıcı matris niteliğindedirler.¹²⁻¹⁴

Kemik Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği fonksiyonunu kaybetmiş doku ya da organların oluşumunu amaçlayan klinik bilimler, mühendislik ve biyoloji bilimlerini bir arada barındıran multidisipliner bir alandır. Bu alan materyal bilimi ve biyoyumluluk arasında bir arabirim üzerine kuruludur ve hücreleri, doğal ve sentetik yapı iskelelerini ve yeni dokular oluşturmak için özel spesifik sinyalleri içerir. Hem klinik hem de prelinik seviyede devam eden çalışmalarda önemli ve ümit vaat eden sonuçlar elde edilmektedir.¹⁵⁻¹⁸ Hasarlı dokuların tedavisinde dokunun aynı yapıya sahip sağlıklı dokularla yer değiştirmesi gereklidir.¹⁸ Buna ulaşmak için, doku kondüksiyonu, doku indüksiyonu ve hücre nakli olmak üzere 3 strateji benimsenir. Gen transferi ise doku mühendisliğinde dördüncü bir strateji olarak sayılabilir. Doku kondüksiyonu canlı hücreleri içermez. Dental implant uygulamaları ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu bu tekniğe örnek olarak verilebilir.^{16,18-20} Doku indüksiyonunun temelini osteogenezis (yeni kemik oluşumu) ve anjiogenezisi (kan damarı oluşumu) sağlayan büyüme faktörlerinin keşfi oluşturmaktadır.²¹ İyileşmeyen kemik kırıklarının ve periodontal dokunun rejenerasyonu Bone morfojenik proteinlerin kullanılmasıyla sağlanabilmektedir.²² Doku indüksiyonu yaklaşımının uygulamasında yapı iskelesi üzerine spesifik ekstraselüler matris molekülleri yerleştirilir.^{15,23}



Hücre Nakli

Laboratuarda üretilen hücreler ve rezorbe olabilen doku iskeleleri hücre naklinde kullanılmaktadır. Biyopsi örneklerinden spesifik doku hücreleri izole edilir ve porlu polimer yapı iskelesiyle kombine edilirler. Hücreler yapı iskelesine yapışır, çoğalırlar ve vericiye nakledilmeye hazır bir dokuya dönüşürler.^{24,25} Hücre naklinde 3 temel faktör vardır: doku iskelesi, biyosinyal moleküller ve kök hücreler.²⁶ Doku iskelesi, hücre üremesini yönlendirmek ve mekanik desteği sağlamak için 3 boyutlu olarak üretilir. Biyosinyaller doku etrafındaki ortama benzer etkiler elde etmek için kullanılır.²⁵ Kök hücreler ise farklılaşarak ilgili organın temel işlevlerini kazanırlar.²⁷

Gen Terapisi

Gen terapisinde amaç hatalı genin çeşitli yöntemlerle normal genle değiştirilmesidir. Bu terapide vücudun gereksinim duyduğu maddeyi (proteini) kendisinin üretmesi sağlanır. İlk başlarda genetik hastalıkların tedavisi amacıyla planlanan gen terapisi pek çok hastalığın tedavisi için de kullanılmaya başlanmıştır.²⁸ MSC içine gen aktarımı ile kemik oluşum yeteneği ve osteogenetik farklılaşmanın artmasında tatmin edici sonuçlara ulaşılmıştır.²⁹ ve baş boyun kanserlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır.³⁰⁻³³

Kemik Doku Mühendisliğinde Kullanılan Yapı İskeleleri ve Özellikleri

Doku mühendisliğinde bir dokunun onarımı ya da üretimi için o dokuyu oluşturan sağlıklı hücreler uygun bir malzeme üzerine tutturularak üretilir ve elde edilen ürün hastanın ilgili doku bölgesine yerleştirilmektedir. Craniofacial doku mühendisliğinde kullanılan başlıca materyaller sentetik ve doğal polimerler, seramikler, kompozit materyaller ve elektrospun nanofiberlerdir.³⁴

Polimerler; polietilen glikol, poli L-lactik ve poly-D, L-laktik asit, poliüretanlar ve kompozitlerdir. Polimerler fleksibledir ve organa implante edildiğinde enzimatik yollarla veya hücreler aracılığıyla veya bunların hidrolizi ile rezorbe olma özelliğine sahiptirler. Polimerler, seramiklerle kıyaslandığında düşük mekanik dayanıma sahiptir ve polimerlerle kombine olarak en çok kullanılan hidroksiapatittir.^{35,36} Polimerler (makromoleküller) çeşitli doku mühendisliği uygulamalarında yapı iskelesinin (scaffold) preparasyonu için kullanılan

ana materyaldir. Polimerler çeşitli mekanik dayanım ve fleksibilite sağlayan farklı molekül ağırlığında, termal dönüşümde ve kristal yapıda elde edilebilirler. Yapı iskelesi yapımında sentetik ve doğal polimerler kullanılırlar. Kemik doku mühendisliği için en yaygın kullanılan doğal polimerler polisakkaritler (kitozan, aljinat ve hiyaluronik asit) ve proteinlerdir (kollojen, jelatin ve elastin). Fakat, doğal polimerlerin zayıf mekanik özellikleri, biyobozunurluğu, elde edilebilirliğindeki kısıtlılık, olası immunogenetik ve patojenik kirlilik gibi bazı dezavantajları doku mühendisliğinde kullanımlarını kısıtlar.^{35,37,38}

Sentetik polimerler oluşum ve yapısının spesifik uygulamalar için kolayca şekillendirilebilir olmalarından dolayı metal ve seramiklerin aksine kemiğin yerini alan doku olarak yaygın olarak kullanılır ve mekanik dayanımları iyidir. Bunların biyobozunurluk oranı moleküler dizayn yoluyla modifiye edilebilirler. Kemik doku mühendisliğinde yaygın kullanılan sentetik polimerler; alifatik (α -hidroksi) poliesterler, poli(glikolik asit) (PGA), poli(L-laktik asit) (PLLA) ve bunların kopolimerleri poli(laktik asit-ko-glikolik asit)(PLGA), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), poliüretanlar. Bu polimerler farklı teknikler kullanılarak arzu edilen mikroyapıda, şekilde ve boyutta 3 boyutlu yapı iskelesi olarak kolayca yapılabilirler.³⁹

Son zamanlarda geliştirilen tekniklerden birisi elektrospinning dir. Elektrospinning polimerik solüsyonlar veya eriyikler, nanofiberler ve mikrofiberlerden elde edilen bir tekniktir.⁴⁰ Elektrospinning sistemleri sentetik ve doğal polimerlerin mekanik özelliklerini ayarlayabilir. Yüksek poröziteye sahip olduklarından bu özellikler kemik rejenerasyonu işlemleri sırasında anjiogenezis, besin difüzyonu, hücre infiltrasyonuna izin verir.⁴⁰ Kemik doku mühendisliği için elektrospun polimerik yapı iskeleleri PLA, PGA, PCL, fibrin, kalsiyum fosfat, bioaktif cam ve cam seramiklerdir.⁴¹ Yapı iskelesi olarak kullanılan biomateriyaller bazı önemli gereksinimleri karşılamalıdır. Doku mühendisliğinin temel malzemesini oluşturan yapı iskeleleri doku rejenerasyon işlemleri boyunca bozunabilen ve sonunda tamamen fonksiyonel dokunun yerini alabilen ve rezorbe olabilen özellikler göstermesi gerekir. Yapı iskelesinin ana görevi ekstrasellüler matrisi (ECM) taklit etmektir ve bu matris aktif bir dokudur.⁴² Yapı iskelesinin osteokondiktif olmalı, operasyon sırasında şekillendirilebilir, steril edilebilir ve geniş yüzey alanına sahip porlu yapıda olmasının yanı sıra uygun üretim



teknikleri de olması gerekir.⁴³ Genellikle, kemik doku mühendisliğinde yapı iskelelerinin mekanik yüklerle dayanabilmeleri için iyi mekanik özelliklerde olması gerektiği belirtilir.⁴⁴ Kemik doku mühendisliğinde kullanılan malzemeler hücre büyümesini artırmalı, biyouyumlu olmalı, geniş yüzey alanına ve yüksek poroziteye sahip olmalı, mekaniksel özelliklerini korumalı, arzu edilen formda üretilebilmeli ve hücre yapışmasını artırıcı yüzey kimyasına sahip olmalıdır. Hücreler yeni ECM oluşturabilecek kapasiteye ulaştıklarında ve yeni doku geliştiğinde iskele yıkılarak ortamdaki uzaklaşmaktadır. Bu biyobozunma sonucunda oluşan ürünler zararlı etki göstermemelidir. Malzeme yüzeyi osteoblast ve osteoprogenitör hücrelerinin tutunmasını ve hareket etmesini desteklemeli ve osteokondüktif olmalıdır.⁴⁵

Kompozit malzemeler kemik doku mühendisliğinde kullanılan üç boyutlu iskeleler hücrelerle pozitif olarak etkileşebilen, hücrelerin adezyonlarını ve gelişimlerini sağlayan bir mikro çevreye sahip olmalıdır.^{46,47} Kemik doku mühendisliği çalışmalarında jelatin, kollajen, kalsiyum fosfat seramikleri, PLGA ve kitosan, gibi çok sayıda malzeme kullanılmaktadır. Ancak her birinin kullanımda çeşitli problemleri olduğu görülmüştür. Bu olumsuzlukları önlemek için bu malzemelerin kombinasyonlarından hazırlanan kompozit malzemeler kullanılmaktadır. Kompozit yapı iskelelerin kemik doku mühendisliğinde osteoblastik farklılaşmayı artırdığı gösterilmiştir. Kompozit malzeme; iki veya daha fazla sayıdaki aynı veya farklı gruptaki malzemelerin, en iyi özelliklerini bir araya toplamak ya da ortaya yeni bir özellik çıkarmak amacıyla, bu malzemelerin mikro seviyede birleştirilmesiyle oluşan malzemelerdir.⁴⁸ Sol-gel metodu ile nanokompozit bioaktif cam (poly (L-lactide) yapı iskelesi geliştirilmiş ve bioaktif cam nanopartikülleri ile nanofibriller kollagen yapı iskelesinin kemik doku mühendisliğinde uygulama potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.^{49,50}

Kemik doku mühendisliğinde kullanılan malzemelerin kemiğe kimyasal olarak bağlanma yeteneğine sahip olmalıdır. Yüksek biyouyumluluk özellikleri ve kemik doku oluşumunu destekleme yeteneklerinden dolayı kalsiyum fosfatlı malzemeler tercih edilir. Polimer yüzeyinde kalsiyum fosfat benzeri apatit oluşumu sağlamak amacıyla kullanılan çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Doku iskelesi üretiminde kullanılacak malzemelerin seçimi önemlidir ve kimyasal ve fiziksel yapı bakımından doğal ECM'in yapısını ve biyolojik işlevini

iyi bir şekilde taklit etmelidir.^{51,52}

Konvansiyonel teknikler ile yapı iskelesi yapımı pek çok eksikliğe sahip olmasından dolayı konvansiyonel teknikler kullanılarak, por boyutunu, geometrisini ve dağılımını kontrol etmek olanaksızdır. Yapı iskelesi yapımı için yeni tekniklerin tanıtılması ihtiyacı üç boyutlu yapım tekniklerinin gelişmesine yol açmıştır. Bu teknikler iç morfoljik ve daha hassas dış şekil ile yapı iskelesinin yapımına izin veren bilgisayar destekli bir dizayna dayanır.⁵³ Ciocca ve arkadaşları⁵⁴ üç boyutlu yapı iskelesi üretmekte bilgisayarlı tomografi ve CAD/CAM teknolojilerini kullanmışlardır.

Kemik Doku Mühendisliğinde Kullanılan Büyüme Faktörleri

Doku iskelesinin fizyolojik olarak en uygun hücre ve doku modellerinin yapımında ve doku yapılarını en iyi şekilde taklit etmesi son derece önemlidir. Bu malzemelerin çevredeki dokular ile etkileşim içinde olması gerekir. Bunun için fibronektin, vitronektin ve laminin gibi çeşitli proteinler (hücrelerin yapışmasını, farklılaşmasını, iletişimini sağlayan) ve büyüme faktörleri yapıya katılır. Büyüme faktörleri hücre proliferasyonu ve farklılaşmayı, hücre göçünü ve adezyonunu ya inhibe eder ya da uyarırlar ve polipeptitlerden oluşurlar. Bunlar insülin-benzeri büyüme faktörleri, dönüştürücü büyüme faktörleri ve kemik morfojenik proteinleri tarafından üretilen, osteoblastların çoğalmasında ve farklılaşmasında rol oynayan büyüme faktörleridir.^{55,56} Bu büyüme faktörleri kırıkların iyileşme hızını arttırır, implant yüzeyinde kemik oluşumunu arttırır, osteoporozda kemik oluşumunu arttırır.^{55,56}

Hücre Kaynakları

Kök hücrelerin keşfi çeşitli hastalıkların tedavisinde önemli bir keşiftir. Kemik doku mühendisliğinde en önemli konulardan biri uygun bir hücre kaynağının bulunmasıdır. Kök hücreler farklılaşarak ilgili organın temel işlevlerini kazanırlar.⁵⁷ Erken dönemdeki hücrelere embriyonel kök hücreler denilmektedir. Embriyonel kök hücreler sınırsız olarak çoğalabilme kabiliyetleri vardır. Kendini yenileme özelliğine sahiptir ve pek çok vücut hücresine dönüşebilir. Erişkin kök hücreleri uzun süre kendilerini kopyalayabilme özelliğine sahiptirler ve özel bir fonksiyonu ve morfolojisi olan spesifik bir hücreye dönüşebilirler. Buldukları dokuda hasar olduğu durumlarda rejenerasyonu



sağlarlar İnsan vücudunda en fazla erişkin kök hücrenin bulunduğu yer kemik iliğidir.⁵⁸ Mezenkimal kök hücre (MSC) ilk defa 1960 lı yıllarda Friendenstein ve arkadaşları⁵⁹ tarafından izole edilmiştir. Transplante edildiğinde, bu hücrelerin kemik, kıkırdak, adipose hücreleri ve fibröz konnektif doku oluşturma yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir. MSC orofacial kemik defeklerinin rejenerasyonunda en çok incelenen kök hücrelerdir.⁵⁹⁻⁶¹ ESCs osteogenetic hücreler içinde farklılaşabilir ve bu yüzden kemik doku mühendisliği için potansiyel hücre kaynağı olarak kullanılabilir olduğu saptanmıştır.^{62,63}

Anjiyogenez

Kemik doku mühendisliğinde karşılaşılan önemli bir sorun, biyopolimer yapının içindeki hücrelerin beslenmesi ve oksijenlenmesidir. İskelenin yüzeyinde bulunan hücreler oksijen ve besini büyük ölçüde tüketirler ve oksijen ve besinin iskele içerisine girmesini engellerler, aynı zamanda atık ürünlerin yapıdan uzaklaşmasını da önlerler. Bu sebeplerden dolayı hücreler iskele içerisinde daha derinlere ilerleyememektedir.⁶⁴ Sadece yüzeye yakın hücreler hayatta kalmaktadırlar.⁶⁵ Yapı iskelelerinde oksijen ve besinin dip kısımlara kitle halinde transferi ve atık ürünlerin uzaklaştırılması için yapay damar oluşumunun sağlanması gereklidir. Damarlanmayı uyarıcı bir protein olan vasküler endotelial büyüme faktörü damarlanmanın gerçekleşmesi amacıyla kullanılmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü tüm vasküler sistemin büyümesini ve farklılaşmasını (anjiyogenez) düzenleyen bir proteindir. Endotel hücreleri uyarıp osteojenik faktörlerin sentezini sağlar ve böylece kemik oluşumunu dolaylı yoldan artırır, osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar.⁶⁶

Dental İmplant Ve Kemik Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği metotları implantların kemiğe tutunması için araştırılmıştır.⁶⁷ Dental implant ve doku mühendisliği ile oluşturulan kemiğin tek aşamada ve birlikte kullanılabilmesi fikri ileri sürülmüştür.⁶⁸ Dental implantların ad/BMP-7 geni ile işlenmesi ile yeni kemik yapımı ve kemik-implant temasını artırdığı ve alveolar defektlerin iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir.⁶⁹ Hibi ve arkadaşları⁷⁰ kemiğin üç boyutlu elde edilmesinin sağlayabileceğini ifade etmişlerdir. İto ve arkadaşları⁷¹ implantasyonla eş

zamanlı olarak yeterli özelliklere sahip kemik rejenerasyonunun doku mühendisliği ile elde edilebileceğini bildirmişlerdir. Mezenkimal kök hücrelerinin kemik partikülleri ile birlikte kullanıldığında implanta destek sağlayabilen yeterli kemiği oluşturduğu bildirilmiştir.⁷² Yamada ve arkadaşlarının⁷³⁻⁷⁵ çalışmasında doku mühendisliği yöntemiyle oluşturulmuş kemik ve implantlar arasında diğer gruplardan daha fazla temas alanı elde edilmiştir. Xu ve arkadaşları⁷⁶ kemik mezenkimal kök hücrelerine göre plasental kök hücrelerinin 3 kat daha fazla kemik üretebildiğini göstermişlerdir. Marei ve arkadaşları⁷⁷ yapı iskelesi ve mezenkimal kök hücresi uygulamalarının daha yoğun kemik rejenerasyonu oluşturduğunu bildirmiştir. Zizelman ve arkadaşları⁷⁸ otojen kemiğe kıyasla doku mühendisliği ile üretilen kemiğin daha yüksek oranda rezorbe olduğunu belirtmişlerdir. Diş hekimliğinde bioaktif camların uygulamaları 1980 li yıllarda başlamıştır, kemik greftleri, implant kaplamaları ve dişsiz sonlanan hastalarda alveoler sırtı korumak için başarıyla kullanılmıştır.⁷⁹ Bioaktif cam nanopartiküllerin dişler ve kemik ile kontakta olduğunda çok daha hızlı mineralizasyonun olduğu tespit edilmiştir.⁸⁰ Bioaktif camlar osteokondüktiftir ve kemiğe bağlanıp apatit tabakası oluşturur.⁸¹ Bioaktif tesinden dolayı bioaktif camlar osteoprogenitör hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonundan sorumludurlar. Bu özelliklerinden dolayı, bioaktif camlar doku mühendisliği ve kemik rekonstrüksiyonu için yaygın olarak kullanılır. Nanoyapı iskelesi materyalinin yüzey alanının fazla olmasından dolayı nanoyüzey üzerindeki bioaktif cam, yüzey enerjisi, yüzey ıslanabilirliği, yüzey topografisi ve yüzey kimyası gibi mükemmel özellikler gösterir ve bu yüzey özelliklerinin hücre sel cevabı etkilediği gösterilmiştir.⁸⁰

Titanyum implantlar mükemmel mekanik özelliklere sahiptir, Fakat bioaktivite sergilemezler, yani, bunlar yaşayan dokulara bağlanma yeteneğine sahip değildirler. Bunun aksine, bioaktif camlar spesifik biyolojik cevaplara yol açabilir. Bu yüzden, biyoaktif camlar ile implantların kaplanması camların bioaktivitesi ve titanyum mekanik özelliklerinin kombinasyonu için bir yoldur. Yüzey işlemleri için çeşitli teknikler titanyumun yüzey modifikasyonu için kullanılır. Pek çok çalışma göstermiştir ki, bioaktif camlarla kaplanan implantlar kaplanmamış implantlar ile kıyaslandığında yüksek bütünleşme oranına ve kemik fiksasyonuna sahiptir. Nanopartikül kullanılarak bioaktif cam



kaplamaların uygulanması implant yüzeyi ile camın etkileşimini artırmak için ümit vaat edici bir alternatiftir.^{82,83} Peter ve arkadaşları kitozan-gelatin/ bioaktif cam nanopartikül kompozit yapı iskelesinin alveoler kemik rejenerasyonu için potansiyel bir materyal olduğunu göstermiştir.⁸⁴

SONUÇ

Oral kavitenin çeşitli dokularında çok geniş uygulama alanları bulunan doku mühendisliği, diş hekimliğinde devrim niteliğindedir. Önümüzdeki yıllarda doku mühendisliği ile elde edilmiş dokuların uygulamaları diş hekimliği alanında sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri olacak gibi gözükmektedir, ancak daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bancroft JD, Stevens A. Theory And Practice Of Histological Techniques. 4 ed. Churchill Livingstone; New York: 1996. p. 309-39.
2. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook Of Histology. 2 ed, W.B. Saunders Company; Philadelphia: 2001. p.129-53.
3. Duthie RB. Bone and Joint Tissues. In :Kyle J, Karey LC. Scientific Foundations of Surgery 4 ed. Heinemann Medikal Books; Londra: 1989. p. 150-66.
4. Fawcett DW, Jensch RP. Bloom & Fawcett's Concise Histology. 2 ed. Arnold; London. 2002. p.87-99:
5. Erbe EM, Marx JG, Clineff TD, Bellincampi LD. Potential Of An Ultraporous β -tricalciumphosphate Synthetic Cancellous Bone Void Filler And Bone Marrow Aspirate Composite Graft. Eur Spine J. 2001;10:141-6.
6. Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Tissue Engineering, Applications In Maxillofacial Surgery And Periodontics. Quintessence Publishing Co; Carol Stream, Illionis: 1 ed. 1999. p.3-17.
7. Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Tissue Engineering, Applications In Maxillofacial Surgery And Periodontics. Quintessence Publishing Co; Carol Stream, Illionis: 1 ed. 1999. p.83-103.
8. Beck LS, Deguzman L, Lee WP. Rapid publication, TGF- β 1 induces bone closure of skull defects. J Bone Mineral Res 1991;6:1257-65.
9. Laffargue P, Fialdes,P. Frayssinet, P. Adsorbition And Release Of İnsulin-Like Growth Factor-I On Porous Tricalcium Phosphate İmplant. J Biomed Mater Res 20005;49:415-21.
10. Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone Replacement Grafts, The Bone Substitutes. Dent Clin North Am 1998;42;3:491-503.
11. Kenley AR, Yim K, Abrams J. Biotechnology And Bone Graft Substitutes. Pharmaceutical Res 1993;10:1393-1401.
12. Boyan BD, Lohmann CH, Romero J, Schwartz Z. Bone And Cartilage Tissue Engineering. Tissue Eng 1999;26:629-45.
13. Isaksson S, Alberius P, Klinge B. Influence Of Three Alloplastic Materials On Calvarial Bone Healing. Int J Oral Maxillofac Surg 1993;22:375-81.
14. Sharma S, Srivastava D, Grover S, Sharma V. Biomaterial in tooth tissue engineering: a Review. J Clin Diag Res 2014;8:309-15.
15. Yildirim S, Fu S.Y, Kim K, Zhou H, Lee C.H, Li A, Kim S.G, Wang S, Mao J.J. Tooth regeneration:a revolutionin stomatology and evolutionin regenerative medicine. Int J Oral Sci 2011;3:107-16.
16. Tyagi P, Dhindsa MK. Tissue engineering and its implications in dentistry. Indian J Dent Res 2009; 20:222-6.
17. Langer R, Vacanti JP. Tissueengineering. Science 1993;260:920-6.
18. Kaigler D, Mooney D. Tissue engineering's impact on dentistry. J Dent Educ 2001;65: 456-62.
19. Baum B.J, Mooney DJ The impact of tissue engineering on dentistry. J Am Dent Assoc 2000; 131:309-18.
20. Ricci JL, Terracio L. Where is dentistry in regenerative medicine . Int Dent J 2011;61:2-10.
21. Shea LD, Smiley E, Bonadio J, Mooney DJ. DNA delivery from polymer matrices for tissue engineering. Nat Biotechnol 1999;17:551-4.
22. Akgün Ö.M, Polat G.G, Altun C. Rejeneratif Pulpa Tedavilerinde Doku Mühendisliği Uygulamaları Ado Klinik Bilimleri Dergisi, 2008;2:238-44.
23. Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (emdogain) in the treatment of intrabony periodontal defects. J Clin Periodontol 1997;24:705-14.



24. Miura M.M, Miura Y, Sonoyama W, Yamaza T, Gronthos S, Shi S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for regenerative medicine in craniofacial region. *Oral Dis* 2006;12:514-22.
25. Greenwald AA, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Committee on Biological Implants. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:98-103.
26. Mao JJ. Stem cells and the future of dental care. *N Y State Dent J* 2008;74:20-4.
27. Weissman I.L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000;100:157-68.
28. Scheller EL, Krebsbach PH. Gene therapy: design and prospects for craniofacial regeneration. *J Dent Res* 2009;88:585-96.
29. Steinhardt Y, Aslan H, Regev E, Zilberman Y, Kallai I, Gazit D, Gazit Z. Maxillofacial-derived stem cells regenerate critical mandibular bone defect. *Tissue Eng A* 2008;14:1763-73.
30. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. *J Oral Rehabil* 2009;36:368-89.
31. Gleich LL, Gluckman JL, Armstrong S, Biddinger PW, Miller MA, Balakrishnan K, Wilson K.M, Saavedra H.I, Stambrook P.J. Alloantigen gene therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of a phase- 1 trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1097-104.
32. Wollenberg B, Kastenbauer, Mundl H, Schaumberg J, Mayer A, Andratschke M, Lang S, Pauli C, Zeidler R, Ihrler S, Löhns, Naujoks K, Rollston R. Gene therapy-phase 1 trial for primary untreated head and neck squamous cell cancer (HNSCC) UICC stage II-IV with a single interumoral injection of hIL-2 plasmids formulated in DOTMA/Chol. *Hum Gene Ther* 1999;10:141-7.
33. Mjyers JN. The use of biological the-raphy in cancer of the head and neck. *Curr Prob Cancer* 1999;23:106-34.
34. Ward BB, Brown SE, Krebsbach PH. Bioengineering strategies for regeneration of craniofacial bone: a review of emerging technologies. *Oral Dis* 2010;16:709-16.
35. Lichte P, Pape H.C, Pufe T, Kobbe P, Fischer H. Scaffolds for bone healing: concepts, materials and evidence. *Injury* 2011;42:569-73.
36. Yaszemski MJ, Payne RG, Hayes WC, Langer R, Mikos AG. Evolution of bone transplantation: molecular, cellular and tissue strategies to engineer human bone. *Biomaterials* 1996;17:175-85.
37. Cancedda R, Giannoni P, Mastrogiacomo MA tissue engineering approach to bone repair in large animal models and in clinical practice. *Biomaterials* 2007;28:4240-50.
38. Porter JR, Ruckh TT, Popat KC. Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. *Biotechnol Prog* 2009;25:1539-60.
39. Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cells Mater* 2003;5:1-16.
40. Di Martino A, Liverani L, Rainer A, Salvatore G, Trombetta M, Denaro V. Electrospun scaffolds for bone tissue engineering. *Musculoskelet Surg* 2011;95:69-80.
41. Jang JH, Castano O, Kim HW. Electrospun materials as potential platforms for bone tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:1065-83.
42. Zaky S.H, Cancedda R. Engineering craniofacial structures: facing the challenge. *J Dent Res* 2009;88:1077-91.
43. Jin QM, Takita H, Kohgo T. Atsumi K. Itoh H. Kuboki Y. Effects of geometry of hydroxyapatite as a cell substratum in BMP-induced ectopic bone formation. *Journal of Biomed Mater Res* 2000;52:491-9.
44. Vogt S, Larcher Y, Beer B, Wilke I, Schnabelrauch M. Fabrication of highly porous scaffold materials based on functionalized oligolactides and preliminary results on their use in bone tissue engineering. *European Cells and Materials* 2002;4:30-8.
45. Cutright, DE. and Hunsuck, EE. Fracture reduction using a biodegradable material. *J. Oral Surg* 1971;29:393-7.
46. Sun JS, Tsuang YH, Liao CJ, Liu HC, Hang YS, Lin FH. The effects of calcium phosphate particles on the growth of osteoblasts. *J Biomed Mater Res* 1997;37:324-34.



47. Tanahashi, Y, Yamamoto, M, Tabata, Y. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in biodegradable sponges composed of gelatin and beta-tricalcium phosphate. *Biomaterials* 2005;26:3587-96.
48. Kim HL, Jung GY, Yoon JH, Han JS, Park YH, Kim DG, Zhang M, Kim DJ. Preparation and characterization of nano-sized hydroxyapatite/alginate/chitosan composite scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C* 2015;54:20-5.
49. El-Kady AM, Ali AF, Farag MM. Development, characterization, and invitro bioactivity studies of sol-gel bioactive glass/poly(L-lactide) nanocomposite scaffolds, *Mater Sci Eng* 2010;120-31.
50. Marelli B, Ghezzi CE, Mohn D, Stark WJ, Barralet J.E, Boccaccini AR, Nazhat SN. Accelerated mineralization of dense collagen-nano bioactive glass hybrid gels increases scaffold stiffness and regulates osteoblastic function. *Biomaterials* 2011;32:8915-26.
51. David, L, Argenta, L, Fisher D. Hydroxyapatite cement in pediatric craniofacial reconstruction. *J Craniofac Surg* 2005;16:129-33.
52. Bayraktar D, Taş A.C. Preparation of biomimetic HA precursors at 37°C in urea- and enzyme urease-containing synthetic body fluids. *Bioceramics: Materials and Applications III, Ceramic Transactions* 2000;110:39-44.
53. Sachlos E, Czernuszka J.T. Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology the production of tissue engineering scaffolds. *Eur Cells Mater* 2003;5:29-40.
54. Ciocca L, De Crescenzo F, Fantini M, Scotti R. CAD/CAM and rapid prototyped scaffold construction for bone regenerative medicine and surgical transfer of virtual planning: a pilot study. *Comput Med Imaging Graph* 2009;33:58-62.
55. Bolender, ME. Regulation of fracture repair by growth factors. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:165-70.
56. Calanis, Pash J, Varghese S. Skeletal growth factors. *Crit. Rev. Eukaryotic Gene Expression* 1993;3:155-66.
57. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000;100:157-68.
58. Ünsal G, Özmekik Ö, Ulukapı I. Dental Kök Hücreler Ve Süt Dişlerinin Kök Hücre Çalışmalarındaki Önemi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2014; Supplement: 8: 98-106.
59. Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 1966;16:381-90.
60. Saygun I, Umut Bengi V. Diş Hekimliğinde Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2014;7:73-81.
61. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey P.G. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001;19:180-92.
62. Kahle M, Wiesmann HP, Berr K, Depprich RA, Kübler NR, Naujoks C, Cohnen M, Ommerborn MA, Meyer U, Handschel J. Embryonic stem cells induce ectopic bone formation in rats. *Biomed. Mater Eng* 2010;20:371-80.
63. Kuznetsov SA, Cherman N, Robey P.G. In vivo bone formation by progeny of human embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 2011;20:269-87.
64. Martin, I, Wendt, D, Heberer, M. The role of bioreactors in tissue engineering, *Trends Biotechnol* 2004;22:80-6.
65. Vander, AJ, Sherman, JH, Luciano, DS. *Human Physiology*. McGraw-Hill; New York: 1 ed. 1985. p. 341, 366.
66. Zelzer E, McLean W, Fukai N, Reginato AM, Lovejoy S, D'Amore, PA, Olsen, BR. Skeletal defects in VEGF (120/120) mice reveal multiple roles for VEGF in skeletogenesis. *Development* 2002;129:1893-1904.
67. Yao S, Pan F, Prpic V, Wise G.E. Differentiation of stem cells in the dental follicle. *J Dent Res* 2008; 87: 767-71.
68. Chen F, Ouyang H, Feng X, Gao Z, Yang Y, Zou X, Liu T, Zhao G, Mao T. Anchoring dental implant in tissue engineered bone using composite scaffold: a preliminary study in nude mouse model. *J Oral and Maxillofac Surg* 2006;63:586-91.



69. Dunn CA, Jin Q, Taba M JR, Franceschi R.T, Bruce Rutherford R, Giannobile WV. BMP gene delivery for alveolar bone engineering at dental implant defects. *Mol Ther* 2005;11:294-99.
70. Hibi H, Yamada Y, Kagami H, Ueda M. Distraction osteogenesis assisted by tissue engineering in an irradiated mandible: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 1:141-7.
71. Ito K, Yamada Y, Naiki T, Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue- engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:579-86.
72. Sauerbier S, Stricker A, Kuschnierz J, Bühler F, Oshima T, Xavier S.P, Schmelzeisen R, Gutwald R. In vivo comparison of hard tissue regeneration with human me-senchymal stemcells processed with either the FICOLL method or the BMAC method. *Tissue Eng Part C Methods* 2010;16;215-23.
73. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Nagasaka T. Tissue-engineered injectable bone regeneration for osseointegrated dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:589-97.
74. Yamada Y, Ueda M Hibi H, Naga-saka T. Translational research for injectable tissue engineered bone regeneration using mesenchymal stemcells and platelet-rich plasma from basic research to clinical case study. *Cell Transplant* 2004;13:343-55.
75. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata K, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet rich plasma: tissue engineered bone regeneration. *Tissue engineered bone regeneration. Tissue Eng* 2004;10: 955-64.
76. Xu HH, Zhao L, Weir MD. Stem-cell-calcium phosphate constructs for bone engineering. *J Dent Res* 2010; 89: 1482-8.
77. Marei MK, Nouh SR, Saad MM, Ismail NS. Preservation and regeneration of alveolar bone by tissue-en-gineered implants. *Tissue Eng* 2005;11:751-67.
78. Zizelmann C, Schoen R, Metzger MC, Schmelzeisen R, Schramm A, Dott B, Bormann K.H, Gelrich NC. Bone formation after sinus augmentation with engineered bone. *Clin Oral Impl Res* 2007;18:69-73.
79. Hench LL, Thestory of Bioglass, *J Mater Sci Mater Med* 2006;17:967-78.
80. Hong Z, Luz GM, Hampel PJ, Jin M, Liu A, Chen X, Mano JF. Mono-dispersed bioactive glass nanospheres: preparation and effects on biomechanics of mammalian cells. *J Biomed Mater Res A* 2010;95:747-54.
81. Vollenweider M, Brunner TJ, Knecht S, Grass RN, Zehnder M, Imfeld T, Stark WJ. Remineralization of human dentin using ultra fine bioactive glass particles. *Acta Biomater* 2007;3:936-43.
82. Hench LL, Xynos ID, Polak JM. Bioactive glasses for insitutissuere generation. *J. Biomater Sci Polym Ed.* 2004;15;543-62.
83. LL Hench, *Biomaterials. Science* 1980;208:826-31.
84. M. Peter, NS. Binulal, SV. Nair, N. Selvamurugan, H. Tamura, R. Jayakumar, Novelbiodegradable chitosan—gelatin/nano-bioactive glass ceramic composite scaffolds for alveolar bone tissue engineering, *Chem Eng J* 2010;158:353-61.

Yazışma Adresi

Doç. Dr PERİHAN OYAR
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Dış-
Protez Teknolojisi Programı,
D-Blok, 3. Kat, 06100 Sıhhiye-Ankara /
TÜRKİYE,
Fax: +90-312-3102730,
telefon: +90-312-305 15 87 / 111, 130
e-mail: poyar73@gmail.com

