



DENTAL KÖK HÜCRE KAYNAKLARI VE KEMİK DOKU REJENERASYONUNDA KULLANILMA POTANSİYELLERİ

DENTAL STEM CELL SOURCES AND THEIR POTENTIAL FOR BONE REJENERATION

Doç. Dr. Perihan OYAR*

Makale Kodu/Article code: 2450

Makale Gönderilme tarihi: 02.11.2015

Kabul Tarihi: 10.12.2015

ÖZ

Son yıllarda kök hücre ile ilgili bilimsel araştırmalar özel bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Diş pulpası kök hücre çalışmaları dentin, pulpa, sement, kemik ve periodontal ligament gibi dokuların oluşturulması ve bu sayede hasarlı dokunun tamirine yöneliktir. Oral kavitenin çeşitli dokularında çok geniş uygulama alanları bulunan doku mühendisliği, diş hekimliğinde devrim niteliğinde olsa da kompleks doku defektlerinin tedavisi üzerine daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diş hekimliği, dental kök hücreler

ABSTRACT

Recently, scientific researches on stem cells constitute special interest. Researches on dental pulp stem cell, presenting are based on the formation of dentin, pulp, cementum, bone or periodontal ligament to elicit the repair of injured tissues. Although the wide variety of tissue engineering applications in various tissues of the oral cavity made revolution in dentistry, more research on the treatment of complex tissue defects are needed.

Key words: Dentistry, dental stem cells

GİRİŞ

Teknolojinin ilerlemesi ile organ ve doku hasarlarının tedavisi ile ilgili araştırmalar doku ve organ nakilleri üzerine yoğunlaşarak kök hücre ve doku mühendisliği kavramlarını ortaya çıkarmıştır. Tüm doku ve organları oluşturan ana hücreler kök hücrelerdir. Kök hücreler, uzun süre boyunca bölünebilme, kendini yenileyebilme yeteneğine sahip, özelleşmiş hücrelere kaynaklık eden (plastisite-farklılaşma) özelleşmemiş hücrelerdir. Çeşitli hücre ve dokulara farklılaşabilen ve hasarlı bölgeleri tamir edebilen hücrelerdir.¹ Kök hücre tedavisi, kişinin kendi hücrelerinin hasarlı bölgelere kök hücre enjekte edilmesi esasına dayanır.²

Kök hücreler çeşitli dokulardan elde edilebilirler ve çeşitli hücre tiplerine dönüştürülerek doku onarımında kullanılırlar.³⁻⁵ Diş pulpası, son zamanlarda üzerinde önemle durulan bir kök hücre kaynağıdır.^{6,7} Bu derlemenin amacı dental kök hücre kaynakları ve uygulamaları ile ilgili bilgi vermektir.

KÖK HÜCRE ÇEŞİTLERİ

Kök hücreler plastisite özelliklerine göre totipotent, pluripotent, multipotent olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır. Bir kök hücrenin plastisitesi onun farklı dokuları oluşturan hücrelere farklılaşma yeteneği olarak tanımlanmaktadır.⁸⁻¹³

Totipotent Hücreler vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip olan zigot hücrelerine (Sperm ile yumurtanın birleşmesinden sonra oluşan embriyonel hücre) totipotent hücre (her şeyi yapabilen) denilmektedir. Totipotent özelliği bilinen tek kök hücre tipi fertilize yumurta hücreleridir.¹⁴

Pluripotent Hücreler embriyonik kök hücreleri 200 farklı hücre tipine dönüşebilirler, fakat tek başlarına organizmayı oluşturamadıkları için bu hücrelere pluripotent hücre denir.^{12,13,15} Pluripotent kök hücreler, mezodermal, ektodermal ve endodermal kökenli olmak üzere, vücuttaki farklılaşmış tüm hücre tiplerini oluşturabilme potansiyeline sahip hücrelerdir.¹⁶

Multipotent Hücreler embriyonik kök hücreler farklılaşarak birçok farklı hücre tipine dönüştüğü

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



zaman farklılaşma kabiliyetlerini kaybederken küçük bir kısmı bu özelliklerini korurlar, bu hücrelerin dokuları tamir etme özelliği vardır ve bunlara multipotent hücre denir. Multipotent kök hücreler erişkin bireylerin dokularında var olan hücrelerdir.^{9,11,16,17}

Kök hücreler gelişimsel olarak ve elde edildikleri kaynağa göre ise; embriyonel, fetal ve erişkin kök hücreler olarak ayrılırlar.^{9,13,17,18} Sperm ve yumurtanın birleşmesi sonucunda oluşan zigot bölünerek iki hücreli embriyoyu oluşturur. Erken dönemdeki hücrelere *Embriyonel Kök Hücreler* denilmektedir. Bu hücreler totipotent özellik taşımaktadırlar ve in vitro olarak somatik hücrelere dönüşebilme yeteneği sahiptirler. Bu hücreler insan vücudunda 200'den fazla sayıda değişik hücre türlerine dönüşebilmektedir fakat tek başlarına organizmayı oluşturamamaktadırlar.²⁰⁻²² Embriyonel kök hücrelerin sınırsız olarak çoğalabilme kabiliyetleri vardır.^{12,19} Aynı zamanda, bu hücrelerin kontrolsüz çoğalma ve tümör oluşturma potansiyelleri de vardır.¹³ Embriyonik hücrelerin zamanla büyüme sinyalleri azalır ve farklılaşması durur.¹² Yetişkinlerde kök hücre sayısı azaldığı için neredeyse kök hücrelere hiç rastlanmaz.^{23,24} Embriyonik kök hücrelerin farklılaşma yeteneğinin fazla olması, bu hücreleri daha değerli kılmaktadır.¹⁸ Ancak embriyonik kök hücrelerin elde edilmesindeki etik ve yasal tartışmalar ve tümör oluşma riski vardır.²⁵ Bu nedenle araştırmacılar erişkin kök hücreler üzerine odaklanmıştır.²⁶ Embriyonik dönemde ektodermal yapı diş germelerini oluştururken, nöral kret hücreleri dental folikül ve dental papile farklılaşmaktadır. Bu nedenle dental dokular ektodermal kaynaklı nöral kret hücrelerini de kapsayan mezenkimal bileşenler içerirler.²⁷

Fetal Kök Hücreler fetusun dokularından izole edilirler ve sınırsız sayıda bölünme ve kendilerini yenileme özelliğine sahiptirler ve pluripotent yapıdadırlar. Gerekli koşullar sağlandığında değişik hücre türlerine dönüşebilirler. Fetal kök hücreler tekrar farklılaşarak yumurta veya sperm hücresine de dönüşebilirler fakat tek başlarına yeni bir organizma oluşturamazlar.^{28,29}

Erişkin Kök Hücreler multipotenttir ve belirli tip hücrelere dönüşebilme potansiyeline sahiptirler. Buldukları dokuda ömür boyu çoğalırlar ve doku hasarı olduğu durumlarda rejenerasyonu sağlarlar.³⁰ İnsan vücudunda en fazla erişkin kök hücrenin bulunduğu yer kemik iliğidir.^{15,30-32} Bunun yanı sıra göbek kordon kanı, periferik kan, amniyotik sıvı,

plasenta membranı, nazal mukoza, iç kulak, diş pulpası, santral sinir sistemi, deri epidermisi, sindirim kanalı, iskelet kası, kornea, retina, pankreas, karaciğer, kalp, yağ dokusu ve akciğer,²⁷ beyin ve saç folikülleri³³ gibi çeşitli dokulardan izole edilebilmektedirler. Erişkin dokulardaki kök hücreler genellikle içinde buldukları dokuya ait olan hücre tiplerini üretirler. Bu hücreler farklılaşmamış hücrelerdir, kendilerini yenileyebilirler dokunun devamlılığını ve onarımını sağlarlar, diğer dokulara ait özelleşmiş hücreleri oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu durum "transdiferansiyasyon" ve ya "plastisite" olarak adlandırılır. Postnatal kök hücrelerin esas görevleri defektli yada hasara uğramış dokuyu tamir etmek ve dokunun devamlılığını sağlamaktır.^{34,35}

Embriyonik ve postnatal kök hücreler arasındaki farkın sebebi, bu hücrelerin özelleştiği hücrelere dönüşümünün farklılık göstermesidir.³⁶

DENTAL KÖK HÜCRELER

Diş dokularına ulaşmanın etik ve yasal sınırlara takılmaması nedeni ile dental kök hücreler araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Dental kök hücre çalışmalarında ortodontik amaçlı çekilen dişler, 20 yaş dişleri, ortognatik cerrahide atılan alveol kemik parçaları ve düşen süt dişleri kullanılmıştır.^{32,37,38} Dental kaynaklı kök hücre çalışmaları dental kaynaklı kök hücreler ile dental dokuların rejenerasyonu ve diğer vücut dokularının rejenerasyonu konusunda devam etmektedir.³⁰

Diş pulpası son zamanlarda kök hücre araştırmalarında kullanılan bir kök hücre kaynağıdır. Diş pulpası kök hücrelerinin elde edilmesi kolaydır ve etik bir sorun yaratmaz. Yüksek farklılaşma potansiyeline sahiptir, yaşam süreleri uzundur ve dondurularak saklanabilmektedirler. Diş pulpası kök hücrelerinin özellikleri bu hücrelerin tedavi amaçlı uygulamalar açısından gerekli tüm nitelikleri taşımasını sağlamıştır.³⁹ İnsan diş pulpası kök hücrelerinin odontoblastlara, osteoblastlara, yağ hücrelerine, iskelet ve düz kas hücrelerine, endotel hücrelerine, kıkırdak hücrelerine ve sinir hücrelerine farklılaşabildiği gösterilmiştir.¹⁵

Dental Epitelial Kök Hücreler genç hayvanların üçüncü büyük azı dişlerinden elde edilip diş gelişiminde mezenkimal kök hücreler ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Dental epitelial kök hücreler, dental epitelial dokular içinde bulunan insan dişlerinde



sürme sonrası dönemde ortadan kalkan farklılaşmamış hücrelerdir.^{30,40}

Dental Mezenkimal Kök Hücreler hemen hemen her dokudan elde edilebilirler ve tümör oluşturmazlar.⁴² Dental mezenkimal kök hücrelerin mezenkimal kaynaklı dokulara (kıkırdak, iskelet kası, yağ dokusu ve bağ dokusu stroması gibi) diferansiye olma potansiyelleri vardır.

Dental folikül kök hücreleri, apikal papilla kök hücreleri, periodontal ligament kök hücreleri, dental pulpa kök hücreleri, düşen süt dişi kök hücreleri olmak üzere beş farklı dental mezenkimal kök hücre tanımlanmıştır.^{13,30,32,37,43-45}

İnsan *Dental Folikül Kök Hücreleri* özellikle çekilmiş 20 yaş dişlerinden elde edilebilirler.^{46,47} İnsan dental folikül kök hücrelerinin fibroblast, sementoblast, periodontal ligamanet ve alveolar osteoblastlara diferansiye olduğu tespit edilmiştir.⁴⁷

Apikal Papilla Kök Hücreleri ortodontik amaçlı çekilen dişlerden ve 20 yaş dişlerinden elde edilebilirler.³⁷

Periodontal Ligament Kök Hücrelerinin in vitro çalışmalarda osteoblast, sementoblast ve adipositlere diferansiye olduğu tespit edilmiştir.^{13,45} İn vivo çalışmalarda ise kemik, sement, kıkırdak ve periodontal ligament benzeri dokular olduğu gözlenmiştir.³⁰

Dental Pulpa Kök Hücreleri 20 yaş dişleri, ortodontik amaçlı çekilen 1. premolar dişler ve supernumerer dişlerden elde edilebilir.^{32,48} Huang ve arkadaşları supernumerer diştan üretilen dental pulpa kök hücrelerinin adipojenik ve osteojenik farklılaşma yeteneğine sahip olduğunu göstermişlerdir.⁴⁸ Dental pulpa kök hücrelerini in vitro ortamda odontoblastlar, osteoblastlar, düz kas hücreleri, kondrositler ve nöronlara diferansiye olabilmektedir. Dentin üzerine diş pulpası kök hücrelerinin ekiminin yapıldığı bir çalışmada odontoblast-benzeri hücrelere dönüşümün olduğu gösterilmiştir ve mevcut dentin kanallarına uzantılar oluşturduğu bildirilmiştir.⁴⁹ Bir farenin immun sistemi baskılanarak sırtına transplante edilen dental pulpa kök hücrelerinin dentin-pulpa kompleksine benzer bir yapı oluşturduğu izlenmiştir.⁵⁰⁻⁵³

Düşen süt dişleri, kök hücre çalışmalarında etik açıdan bir sorun olmadan kullanılabilirler.^{37,38,43,44,54-56} Bu hücrelerin osteoblastlar, odontoblastlar, adipositler, kondrositler, ve hepatositler gibi çeşitli hücre tiplerine (in vitro ve in vivo) diferansiye olma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir.^{38,57} İnsan

Süt dişi kök hücrelerinin postnatal kök hücreler olduğu saptanmıştır ve göbek kordonuna benzediği belirlenmiştir. Daimi dişlerin pulpa dokusunda ve periodontal ligamentte de kök hücrelerin bulunduğu saptanmıştır.⁵⁸ Süt dişi kök hücrelerin multipotansiyel farklılaşma ve proliferasyon özelliğinin olduğu; zarar görmüş diş yapılarının tamirinde, kemik iyileşmesinin uyarılmasında, sinir ve dejeneratif hastalıkların tedavisi için uygun bir kaynak olabileceği bildirilmiştir.⁵⁹

KEMİK VE KIKIRDAK REJENERASYONUNDA KÖK HÜCRELERİN KULLANIMI

Dişleri saran alveolar kemik dokusu diş çekildikten sonra rezorpsiyona uğramaktadır. Kaybedilen alveolar kemik dokusunun yeniden oluşturulması ya da genişletilmesi yöntemi dental implantın yerleştirilmesi için uygulanır.⁶⁰ Bu nedenle doku mühendisliği metotları implantların kemiğe tutunması konusunda incelenmiştir.⁶¹ Hibi ve arkadaşları otojen mezenkimal kök hücre kullanımının iyileşme süresini kısalttığını bildirmişlerdir.⁶² Sauerbier ve arkadaşları mezenkimal kök hücrelerinin implanta destek sağlayabilecek kemiği oluşturduğunu bildirmişlerdir.⁶³ Yamada ve ark.nın⁶⁷ çalışmalarında; mezenkimal kök hücresi kemik-implant ara yüzeyinde temas alanı elde edilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁶ Marei ve arkadaşları mezenkimal kök hücre uygulamalarında kemik rejenerasyonun elde edildiğini bildirmiştir.

İnsan süt dişi kök hücrelerin kemik iyileşmesinin uyarılmasında uygun bir kaynak olabileceği bildirilmiştir.⁵⁹ Kraniofasial ve alveolar kemik rejenerasyonunda dental kaynaklı kök hücreler yeni yaklaşım olarak görülmektedir.⁴¹ Miura ve arkadaşları³⁸ süt dişi pulpasından elde edilen kök hücrelerin yeni kemik oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Temporomandibuler ekleme (TME) zarar görmüş hücreler üzerinde kök hücrelerin etkili olabileceği belirtilmiştir.^{68,69} Bazı büyüme faktörlerinin fibroblast benzeri hücreler içindeki kemik iliği mezenkimal kök hücre farklılaşmasını ve TME diskinin yapımını sağlayabileceği gösterilmiştir.⁷⁰ Laboratuvar çalışmalarındaki son gelişmelerde kıkırdak ve fibrokartilajın klinik olarak yeterli özelliklerde üretilebildiği bildirilmiştir.^{71,72} Diş hekimliği alanındaki kök hücre çalışmalarının hedeflerinden bir tanesi de dudak ve damak yarıklarının tedavisidir.



SONUÇ

Dental hastalıkların tedavisinde kök hücre uygulamalarının çok büyük faydalar sağlayacağı düşünülmektedir. Gelecekte belki de dental dokulardan elde edilen kök hücreler vücudun diğer bölgelerinde dejeneratif hastalıklar için de rutin olarak tedavi alternatifi olabilecektir, ancak kompleks doku defektlerinin tedavisi konusunda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Friedlander LT, Cullinam MP, Love RM. Dental stem cells and their potential role in apexogenesis and apexification. *Int Endod J* 2009;42:955-62.
2. Rao MS. Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem Cells Dev* 2004; 13: 452-5.
3. Bickenbach JR, Stern MM. Plasticity of epidermal stem cells: survival in various environments. *Stem Cell Rev* 2005;1:71-7.
4. Czyz J, Wiese C, Rolletschek A, Blyszczuk P, Cross M, Wobus AM. Potential of embryonic and adult stem cells in vitro. *Biol Chem* 2003;384:1391-409.
5. Liang L, Bickenbach JR. Somatic epidermal stem cells can produce multiple cell lineages during development. *Stem Cells* 2002;20:21-31.
6. Sartaj R, Sharpe P. Biological tooth replacement. *J Anat* 2006;209:503-9.
7. Sloan AJ, Smith AJ. Stem cells and the dental pulp: potential roles in dentine regeneration and repair. *Oral Dis* 2007;13:151-7.
8. Martin-Rendon E, Watt SM. Exploitation of stem cell plasticity. *Transfus Med* 2003;13:325-49.
9. Sağsöz H, Ketani MA. Stem Cells. *J Fac Vet Med Univ Dicle* 2008;129-33.
10. Şahin F, Saydam G, Omay SB. Stem Cell Plasticity and Stem Cell Treatment in Clinical Practice. *Turk J Hematol Oncol* 2005;1-15.
11. Kansu E. Current Concepts in Stem Cell Biology and Plasticity. *Hacettepe Med J* 2005;36:191-197.
12. Kardeşahin T. Embryonic Stem Cells. *J Fac Vet Med Univ Erciyes* 2012; 9: 65-71.
13. Lozano FJR, Insausti CL, Iniesta F, Blanquer M, Ramírez MC, Meseguer L, Meseguer-Henarejos AB, Marín N, Martínez S, Moraleda MJ. Mesenchymal Dental Stem Cells in Regenerative Dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17:1062-7.
14. Blau HM, Brazelton TR, Weimman JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell* 2001; 106: 829-41.
15. Özcan E, Özcan SSA. Periodontal Rejenerasyonda Kök Hücrenin Yeri Importance Of Stem Cell In Periodontal Regeneration. *Atatürk Üniv. Dis Hek. Fak. Derg.* 2010;20:123-30.
16. Gardner RL. Stem Cells: potency, plasticity and public perception. *J Anat* 2002;200:277-282.
17. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem Cells: Hype and Reality. *Am Soc Hem Educ Program.* 2002;369-91.
18. Snykers S, Kock JD, Rogiers V, Vanhaecke T. In Vitro Differentiation of Embryonic and Adult Stem Cells Into Hepatocytes: State of the Art. *Stem Cells* 2009;27:577-605.
19. Mudda JA, Bajaj M. Stem Cell Therapy: A Challenge to Periodontist. *IJDR* 2011;22:132-9.
20. Vyas SP, Sihorcar V, Mishra V. Controlled and targeted drug delivery strategies towards intraperiodontal pocket diseases. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:21-42.
21. Maria OM, Khosravi R, Mezey E, Tran SD. Cells from bone marrow that evolve in to oral tissues and their clinical applications. *Oral Dis* 2007;13:11-6.
22. Özel BH, Ozan E, Dabak DÖ. Embryonic stem cells. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28:333-41
23. Huang GT. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. *Regen Med* 2009;4:697-707.
24. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A. Stem cells properties of human dental pulp cells. *J Dent Res* 2002;81:531-5.
25. Seo BM, Sonayama W, Yamaza T, Coppe C, Kikui T, Akiyama K. SHED Repair Critical-Size Calvarial Defects in Mice. *Oral Dis* 2008;14:428-34.
26. Silver LM. The Proteus Effect: Stem Cells and Their Promise for Medicine. Reviewed by Parson AB. *Stalking Life's Second Secret.* Autumn Books Nature 2004;431:905-7.
27. Atalayın Ç, Ergücü Z, Tezel H. Diş Hekimliğinde Kök Hücre Ve Dental Pulpa Kök Hücreleri. *GÜ Diş Hek Fak Derg* 2012;29:115-20.
28. O'Donoghue K, Fisk NM. Fetal Stem Cells: Best Practice and Research. *Clin Obstet Gynecol* 2004;18:853-75.



29. Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S. Identification of Mesenchymal Stem/Progenitor Cells in Human First-Trimester Fetal Blood, Liver, and Bone Marrow. *Blood* 2001; 98: 2396-402.
30. Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, Stiesch M. Stem Cells –Prospects in Dentistry. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2010;120:860-83.
31. Kara MA. About Stem Cell Research. *Klin J Med Ethics Law History* 2004; 12:121-31.
32. You-Young JO, Lee HJ, Kook SY, Choung HW, Park JY, Chung JH, Choung YH, Kim ES, Yang HC, Choung PH. Isolation and Characterization of Postnatal Stem Cells from Human Dental Tissues. *Tissue Eng* 2007;13:4.
33. Suchanek J, Visek B, Soukup T, Sked M, Ivancakova R, Mokry J, Aboul-Ezz EHA, Omran A. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth – Isolation, Long Term Cultivation and Phenotypical Analysis. *Acta Medica* 2010;53:93-9.
34. Morsczeck C, Schmalz G, Reichert TE, Völlner F, Galler K, Driemel O. Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clin Oral Invest* 2008; 12:113-8.
35. Robey PG. Post-natal stem cells for dental and craniofacial repair. *Oral Biosci Med* 2005;2:83-90.
36. Ballini A, De Frenza G, Cantore S, Papa F, Grano M, Mastrangelo F, Teté S, Grassi FR. In vitro stem cell cultures from human dental pulp and periodontal ligament: new prospects in dentistry. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20:9-16.
37. Brar GS, Toor RSS. Dental stem cells: Dentinogenic, Osteogenic and Neurogenic Differentiation and Its Clinical Cell Based Therapies. *Indian J Dental* 2012;23:3.
38. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, Shi S. SHED: Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100: 5807-12.
39. Todorović V, Marković D, Milošević-Jovčić N, Petakov M, Balint B, Čolić M, Milenković A, Čolak I, Jokanović V, Nikolić N. Dental pulp stem cells-potential significance in regenerative medicine. *Stom Glas* 2008; 55:170-8.
40. Bluteau G, Luder HU, Bari CD. Stem Cells for Tooth Engineering. *Eur Cells Mater* 2008;16:1-9.
41. Morszeck C, Schmalz G, Reichert TE, Völlner F, Galler K, Driemel O. Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clin Oral Invest* 2008; 12: 113-8.
42. Asutay F, Acar, AH, Yolcu Ü, Kirtay M, Alan H. Dental stem cell sources and their potentials for bone tissue engineering. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2015;49:51-6.
43. Telles PD, Machado MAAM, Sakai VT, Eduardo J. Pulp Tissue from Primary Teeth: New Source of Stem Cells. *J Appl Oral Sci.* 2011;19:189-94
44. Nourbakhsh N, Soleimani M, Taghipour Z, Karbalaie K, Mousavi S, Talebi A. Induced in Vitro Differentiation of Neural-Like Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth-Derived Stem Cells. *Int J Dev Biol* 2011;55:189-95.
45. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J. Investigation of Multipotent Postnatal Stem Cells from Human Periodontal Ligament. *Lancet* 2004;10-16;364:149-55.
46. Mori G, Ballini A, Carbone C, Oranger A, Brunetti G, Benedetto AD. Osteogenic Differentiation of Dental Follicle Stem Cells. *Int J Med Sci* 2012;9:480-7.
47. Morsczeck C, Völlner F, Saugspier M, Brandl C, Reichert T.E, Driemel O. Comparison of Human Dental Follicle Cells and Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth After Neural Differentiation in Vitro. *Clin Oral Invest* 2010;14:433-40.
48. Huang AHC, Chen YK, Lin LM, Shieh TY, Chan AWS. Isolation and Characterization of Dental Pulp Stem Cells from a Supernumerary Tooth. *J Oral Pathol Med* 2008;37: 571-4.
49. Huang GT, Shagranova K, Chan SW. Formation of odontoblastlike cells from cultured human dental pulp cells on dentin in vitro. *J Endod* 2006; 32: 1066-73.
50. Batouli S, Miura M, Brahimi J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, Ghebrion Robey P, Shi S. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. *J Dent Res* 2003; 82: 976-81.
51. Gronthos S, Brahimi J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, DenBesten P, Robey PG, Shi S. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002; 81: 531-5.
52. 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 USA* 2000; 97: 13625-30.



53. Takeda T, Tezuka Y, Horiuchi M, Hosono K, Iida K, Hatekeyama D, Miyaki S, Kunisida T, Shibata T, Tezuka K. Characterization of dental pulp stem cells of human tooth germs. *J Dent Res* 2008;87:676-81.
54. Kerkis I, Caplan AI. Stem Cells in Dental Pulp of Deciduous Teeth. *Tissue Eng Part B* 2012;18:129-38.
55. Seo BM, Sonayama W, Yamaza T, Coppe C, Kikuri T, Akiyama K. SHED Repair Critical-Size Calvarial Defects in Mice. *Oral Dis* 2008;14:428-34.
56. Zheng Y, Liu Y, Zhang CM, Zhang HY, Li WH. Stem Cells from Deciduous Tooth Repair Mandibular Defect in Swine. *J Dent Res* 2009;88:249-54.
57. Govindasamy V, Abdullah AN, Ronald VS, Musa S, Aziz ZACA, Zain RB. Inherent Differential Propensity of Dental Pulp Stem Cells Derived from Human Deciduous and Permanent Teeth. *J Endod.* 2010;36:1504-15.
58. Coppe C, Zhang Y, Den Besten PK. Characterization of primary dental pulp cells in vitro. *Pediatr Dent* 2009;319:467-71.
59. Özcan E, Altuğ Özcan SS. Periodontal Rejenerasyonda Kök Hücrenin Yeri. *Atatürk Üniv Dis Hek Fak Derg* 2010;20:123-30.
60. Kaigler D, Mooney D. Tissue engineering's impact on dentistry. *J Dent Educ*, 2001; 65: 456-62.
61. Yao S, Pan F, Prpic V, Wise GE. Differentiation of stem cells in the dental follicle. *J Dent Res*, 2008; 87: 767-71.
62. 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.
63. Sauerbier S, Stricker A, Kuschnierz J, Bühler F, Oshima T, Xavier SP, Schmelzeisen R, Gutwald R. In vivo comparison of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the FICOLL method or the BMAC method. *Tissue Eng Part C Methods* 2010;16: 215-23.
64. 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.
65. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Nagasaka T. Translational research for injectable tissue engineered bone regeneration using mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma from basic research to clinical case study. *Cell Transplant*, 2004;13:343-55.
66. 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.
67. Marei MK, Nouh SR, Saad MM, İsmail NS. Preservation and regeneration of alveolar bone by tissue-engineered implants. *Tissue Eng* 2005;11:751-67.
68. Bailey MM, Wang L, Bode CJ, Mitchell KE, Detamore MS. A comparison of human umbilical cord matrix stem cells and temporomandibular joint condylar chondrocytes for tissue engineering temporomandibular joint condylar cartilage. *Tissue Eng* 2007;13:2003-10.
69. Wang L, Lazebnik M, Detamore MS. Hyaline cartilage cells outperform mandibular condylar cartilage cells in a TMJ fibrocartilage tissue engineering application. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:346-53.
70. Kang H, Bi YD, Li ZQ, Qi MY, Peng EM. Effect of transforming growth factor beta (1) and insulin-like growth factor-I on extracellular matrix synthesis of self-assembled constructs of goat temporomandibular joint disc. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2011;46:541-6.
71. Duraine G, Hu J, Athanasoiu K. Bioengineering in the oral cavity: insights from articular cartilage tissue engineering. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26:11-24.
72. Jin X. Recent progress of researches in cartilage tissue engineering. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2011;25:187-92.

Yazışma Adresi

Doç. Dr Perihan OYAR
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Diş-
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

