

# Rejeneratif Diş Hekimliğinde Kök Hücre ve Uygulama Alanları

**Dt. Mustafa Bekerecioğlu**

Serbest Diş Hekimi

**Doç. Dr. Fatma Bilgen Bekerecioğlu**

Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve  
Estetik Cerrahi AD.

# 1

## Giriş

Rejeneratif diş hekimliği kavramı hem yumuşak, hem de sert oral dokularını yenilemek ve onarmak için, diş hekimliğinin temeli olan doku mühendisliği ile birlikte, kök hücre, biyoaktif moleküller ve iskelelerin birleşiminden oluşan ve hızla gelişen rejeneratif tıbbın bir dalıdır (1).

Rejeneratif diş hekimliği, alveolar kemik, dentin-pulpa kompleksi, periodonsiyum ve ağız boşluğu ile ilişkili diğer dokuların rejenerasyonunu kapsayan, rejeneratif endodonti ve diş onarımı, rejeneratif periodontoloji, dental doku kaynaklı kök hücreler ve bunların uygulama alanlarını içermektedir (1, 2).

Rejenerasyon ve doku mühendisliğinin 3 temel bileşeni olan kök hücreler, biyoaktif moleküller ve iskele görevi gören biyomalzemeler, hücrelerin onarıcı potansiyelini artırırken, daha fazla kök hücrenin yaralanma bölgesine gelmesini sağlamak ve hasarlı alanda rejeneratif veya onarıcı etkiyi artırdığı bilinmektedir. Bu uygulamaların etkinliğini ve uygulanabilirliğini artırmak için hücre ve hücre tabanlı yaklaşımlar olmak üzere çok sayıda girişimsel yaklaşım geliştirilmiştir. Hücre ve hücre kaynaklı yaklaşımlar, biyomalzemelere veya bunlardan oluşturulan iskelelere yerleştirilen biyoaktif moleküller aracılığıyla hücrelerin çoğalmayı ve onarımı sağlayarak rejeneratif süreci geliştirirken, hücre temelli yaklaşımlar ise hasarlı dokuya kök hücreler uygulayarak rejenerasyonu artırmayı sağlamaktadır (2, 3).

Kök hücreler; çoğalabilme, kendilerini yenileyebilme, farklılaşabilme özellikleri sayesinde hasarlı dokuya verildiğinde onarabilme yeteneğine sahiptirler. Bu özelliklerinin yanı sıra bol miktarda bulunmaları, kolay elde

edilebilmeleri, ayrıca otolog veya allojenik alıcılara güvenli ve etkin bir şekilde nakledilebilmeleri nedeniyle rejeneratif tıpta yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (4).

Kök hücreler temelde elde edildikleri kaynağa göre embriyonik kök hücreler ve embriyonik olmayan kök hücreler olarak ikiye ayrılırlar. Embriyonik kök hücreler, embriyonun erken gelişim sürecinde blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilen hücrelerdir. Embriyonik olmayan kök hücreler ise; erişkin kök hücreler, fetüs kök hücreleri, kadavradan elde edilen kök hücreler, göbek kordonu ve plasenta kök hücreleridir (5, 6).

Dental kaynaklı kök hücreler, multipotent somatik hücre türleri olup 3 alt gruba ayrılmaktadır. İlk grupta, diş kökenli olmayan iki tür hücre vardır: Kemik mezenkimal kök hücreleri (BMSC'ler) ve epitelyal kök hücreler, ikinci grupta dental pulpa kök hücreleri (DPSC'ler), apikal papilladan alınan kök hücreler (SCAP'lar) ve insan süt dişlerinden alınan kök hücreler (SHED'ler) bulunmaktadır. Üçüncü gruptaki kök hücreler ise periodonsiyumla ilgilidir ve periodontal ligament kök hücrelerini (PDL) ve dental folikül öncü hücrelerini (DFPC'ler) içerir (3, 6).

## 2. Diş Hekimliğinde Kullanılan Kök Hücreler

Kök hücreler; kendilerini yenileyebilme, başka hücrelere dönüşebilme, sınırsız çoğalabilme ve hasarlı dokuyu onarabilme özellikleri bulunan, vücudumuzdaki bütün doku ve organları oluşturan hücreler olarak tanımlanabilir (6).

Fonksiyonel olarak farklılaşmamış, potansiyel olarak heterojen olan kök hücrelerin üç temel özelliği olması gerekmektedir: Kendini yenileyebilme (self renewal), farklılaşma (plasticite) ve köklülük (pluripotensi) (4, 7). Kök hücreler elde edildikleri kaynak-

lara göre embriyonik ve embriyonik olmayan kök hücreler olmak üzere 2 gruba ayrılırlar.

Embriyonik kök hücreler, blastokist aşamasındaki embriyonun (4-5 günlük) iç hücre kitlesinde yer alan, pluripotent karakterdeki yani gelişim sırasında embriyoya ait üç germ tabakasına (endoderm, mezoderm, ektoderm) ve bu tabakalardan köken alan farklı hücre tiplerine dönüşebilme yetkinliğinde olan hücrelerdir. Farklılaşmadan sınırsız bölünebilme kapasitesinde olan embriyonik kök hücrelerin in vitro koşullarda çoğaltılabilmeleri için uygun kültür ortamının sağlanması gerekmektedir. Embriyonik kök hücreler, yeni tedaviler için umut yaratmış olsa da araştırmalarda kullanımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir ve ülkemizde embriyonik kök hücre çalışması da dahil olmak üzere araştırma amaçlı insan embriyosu oluşturmak Oviedo Sözleşmesi'ne göre yasaktır (4, 7, 8).

Embriyonik olmayan kök hücreler ise; erişkin kök hücreler, fetüs kök hücreleri, kadavradan elde edilen kök hücreler, göbek kordonu ve plasenta kök hücreleridir (7, 8).

Erişkin kök hücreler de multipotent özellikteki hematopoetik ve mezenkimal kök hücrelerden oluşur. Erişkin kök hücrelerin kapasiteleri sınırlı olup, kendilerini ihtiyaç doğrultusunda yenileyebilirler ve erişkin dokularda bulunan öncül ve özelleşmiş hücrelere farklılaşabilme özellikleri vardır (4, 7, 8).

### 2.1 Klinikte Kullanılan Kök Hücre Türleri

Klinikte en çok çalışılan erişkin kök hücre türleri hematopoetik ve mezenkimal kök hücrelerdir. Kas ve iskelet sistemi, kalp ve damar sistemi, sinir sistemi, sindirim sistemi, epitel doku, testis ve ovaryum kök hücreleri unipotent özellikteki diğer yetişkin kök hücrelerdir (4, 9).

Hematopoetik kök hücreler, kemik iliği, kordon kanı ve periferik kandan elde edilebilmektedir. Elde edilen kaynakların avantaj ve dezavantajları olmasına karşın kemik iliği, hematopoetik kök hücrelerin, çalışma ve nakil sayısı dikkate alındığında daha öncelikli olduğu görülmektedir [9, 10].

Mezenkimal kök hücreler (MSC), bağ dokunun ana hücreleridir ve tüm dokularda destek hücreleri olan stromal hücrelerinde kökenini oluşturmaktadırlar. Tüm dokulardan elde edilebilen ve sadece mezenkimal kaynaklı olanlara değil osteosit, kondrosit, adiposit gibi çeşitli hücre hatlarına farklılaşabilen multipotent stromal hücrelerdir. Kendi kendini yenileme kabiliyetleri ve birçok hücre hattına farklılaşabilmeleri, teratom oluşturmamaları onları hücre temelli tedaviler ve gen taşıyıcılar için cazip hale getirmektedir. Mezenkimal kök hücreler kemik, kırık, kas gibi farklı hücre tiplerine dönüşüm kapasitelerinin yanı sıra ürettikleri birçok büyüme faktörü ve sitokinler nedeni ile immün baskılayıcı ve trofik etki potansiyeline de sahiptirler [11, 12]. 2008 yılında Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği (ISCT), MSC olarak sınıflandırmak için bazı kriterler belirlemiştir. MSC'lerin, kültür ortamında plastik yüzeye tutunabilmeleri, yüzeylerinde CD105 (SH2), CD73 (SH3/4) ve CD90 gibi hematopoetik olmayan hücre yüzey belirteçlerini eksprese ederlerken, CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79, CD19 ve HLA-DR (İnsan lökosit antijeni-DR) gibi tipik hematopoetik belirteçleri eksprese etmemeleri, in vitro ortamda kemik, yağ ve kırık hücrelerine farklılaşabilmeleri gerekmektedir [13, 14].

## 2.2 Mezenkimal Kök Hücre Kaynakları

MSC'ler kemik iliği, kemik, kas dokusu, karaciğer, diş pulpası ve maksillo-fasiyal dokular, lipoaspirasyon materyalleri, kordon kanı, kordon stroması,

plasenta ve zarları, endometriyum, amniyon sıvısı, sinoviyal sıvı, hatta mobilize periferik kandan izole edilebilirler. Günümüzde rejeneratif tıpta en çok kullanılan MSC kaynakları kemik iliği, adipoz doku ve kordon kanı olmakla birlikte çoğunlukla kemik iliği ve adipoz doku kaynaklı olduğu görülmektedir. Farklı dokulardan elde edilebilen MSC'ler proliferasyon, diferansiyasyon ve immunmodülatör etkileri açısından incelendiğinde aralarında bazı farklılıklar saptanmıştır. Ancak yetişkin organizmada MSC sayısı yaşla ters orantılı değişiklik göstermektedir [12-15].

MSC'ler tedavi amaçlı klinikte yaygın olarak kullanılmakta ve çalışmalar devam etmektedir. Ortopedi de kemik, kırık, tendon ve kas onarımlarında, kardiovasküler sistem rahatsızlıklarında, multiple skleroz, nörodejeneratif hastalıklar, sinir yaralanmaları gibi sinir sistemi hastalıklarında, immunmodülatör ve immunsupresif etkileri nedeniyle otoimmün hastalıklarda, yanık yara tedavisinde, skar tedavisinde ve cilt gençleştirmede, dermatolojik cilt rahatsızlıklarında, alopesi areata tedavisinde, osteogenezis imperfecta gibi kalıtsal hastalıkların tedavisinde, oral hastalıklar ve implant tedavisinde, temporomandibuler eklem rahatsızlıklarında, retinal hastalıklarda klinik kullanımda yer bulmuştur [7, 15-19].

Ancak olumlu etkilerini, güvenilirliğini, en uygun kaynak ve tedavi bölgesine uygulanma yöntemini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 2.3 Diş Kaynaklı Kök Hücreler

Diş kaynaklı kök hücreler rejeneratif tıp alanında yapılan çalışmalarda önemli kullanım alanına sahiptir. Özellikle donör alanda morbiditeye sebep olmaması, kolay erişilebilmesi, multipotensi ve yüksek proliferasyon özellikleri önemli avantajlar sağlamaktadır [6, 20].

Periodontal dokular ve pulpanın dental işlemlerden sonrada uygun çevre koşulları sağlandığında rejenerasyonu, MSC'lerin diş dokularında uzun süredir varolduğunun göstergesidir [20, 21]. Diş kaynaklı kök hücreler baktığımızda:

### 2.3.1 Dental Pulpa Kaynaklı Kök Hücreler (DPSC)

Dişten türetilen ilk hücre türü olup, 1990'larda başlamıştır. Diş pulpası içindeki mezenkimal kök hücrelerdir. Osteoblast, kondroblast, adiposit, nöron, düz kas hücrelerine farklılaşabilmektedirler. Multipotensi, proliferasyon hızı, kullanılabilirlik ve hücre sayısının BMSC'lerden daha fazla olduğu gösterilmiştir [22, 23].

### 2.3.2 Süt Dişlerinden Elde Edilen Kök Hücreler (SHED)

Dökülmüş süt dişlerinin pulpa kalıntılarından izole edilen progenitor hücrelerdir. Proliferasyon ve farklılaşma oranlarının DPSC ve BMSC'lerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Osteoblast, odontoblast, adiposit ve nöral hücrelere farklılaştığı bildirilmiştir [24].

### 2.3.3 Periodontal Ligament Kaynaklı Kök Hücreler (PDLSC)

Periodontal ligament hücrelerinin nöral krest kaynaklı olduğu bilinmesine rağmen PDLSC'ler MSC'lere benzer kök hücre özellikleri sergilemektedir. İmmunmodülatör özellikleri BMSC'lere benzemektedir. Osteoblast, sementoblast, adiposit ve kondrositlere farklılaşabilirler ve in vivo periodontal ligament ve sementum benzeri doku oluşturabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda periodonsiyum ve alveoler kemik rejenerasyonunu sağlamada başarılı olduğu gösterilmiştir [25-27].

### 2.3.4 Apikal Papilla Kaynaklı Kök Hücreler (SCAP)

Gelişmekte olan dişin kök apeksinden izole edilen hücrelerdir. MSC özelliklerini göstermekte olup, osteoblast, adiposit, kondrosit ve nöron hücrelerine farklılaşabilir [26].

### 2.3.5 Dental Folikül Progenitör Hücreleri (DFPC)

Diş oluşumunun erken aşamalarında diş germini çevreleyen dental folikülden elde edilen kök hücrelerdir. Osteoblast, kondrosit, adiposit ve nöral hücrelere farklılaşabilmektedir. Dental folikül ektomezenkimal hücre yoğunlaşması olup, periodonsiyumu oluşturan heterojen hücre popülasyonundan oluşur. Kök hücre çalışmalarında en çok çalışılan hücre grubudur (6, 26, 27).

### 2.4 Eksozom

Eksozomlar tüm hücreler tarafından salgılanan çift fosfolipid tabaka ile çevrili 30-150 nanomikron çapında ekstraselüler veziküllerdir. Kan, idrar, amniyotik sıvı, plazma gibi bütün vücut sıvılarında bulunmakta ve izole edilebilmektedir. İçlerinde proteinler, lipitler, mRNA'lar (mesajcı RNA), miRNA'lar (mikro RNA), lncRNA'lar (uzun kodlama yapmayan RNA) ve DNA parçacıkları gibi birçok biyomolekül taşımaktadırlar (28, 29).

Eksozomlar hücre dışı ortama salınan veziküllerin en küçüğü olup, salgılandıkları hücrenin tüm özelliklerini ve kimliğini taşımaktadırlar. Bununla birlikte farklı hücre kökenli eksozomlar belli ortak proteinleri de ifade etmektedir. Bu proteinler arasında CD9 ve CD63 tetraspanin molekülleri en yaygın olanlarıdır. Bu nedenle tüm vücut sıvılarında yer alan bu veziküller tanı, tedavi ve takipte hücreye ulaşılmadığında veya hücre eldesinin zor olduğu durumlarda kullanılmakta ve bu konular ile ilgili çalışmalar devam etmektedir ve belki de girişimsel işlemlerin de yerine geçebilecek biyobelirteç özelliği gösterebileceklerdir. Eksozomlar, salındıkları hücrelerin proteinleri ve genetik bilgilerini hücrelere taşıyarak hücre iletişimde anahtar rol oynamaktadırlar, bu sayede RNA ve proteinlerin hedef hücrelere iletiminde ve bu hücrelerin biyolojik aktivitelerinde görev alarak

gen ifadesini değiştirebilmektedirler (28-30).

Eksozomların özelliklerine baktığımızda kök hücreler ile sağlayabildiğimiz etkilerin yanında çok daha fazla avantajları mevcuttur. Anjiogenezi artırması, anti inflamatuvar ve immunomodulatör etkisi, doku rejenerasyonunu sağlaması önemli avantajlar sağlamaktadır (30, 31). Aynı zamanda kan beyin bariyerini dahi geçebilmesi nedeniyle birçok hastalıkların tedavisinde ilaç taşıma sistemi olarak kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yine kanser ve diğer birçok hastalığında tanısında biomarker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (29, 31).

Günümüzde eksozom, cilt gençleştirmede, hipertrofik skar ve yara izi tedavilerinde, yanık yara tedavilerinde, saç dökülmelerinin tedavisinde, saç ekim öncesi ve sonrası destek tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Yine nörodejeneratif hastalıkların, serebral palsy, otizm, spinal kord yaralanmaları, osteoartrit, kas ve eklem yaralanmalarında, ovarial yetmezlik ve retina hasarlarında klinik uygulama ve çalışmalar yaygın olarak devam etmektedir (29-31).

Günümüzde rejeneratif diş hekimliğinde eksozomlar hücresiz tedavi ajanları olarak dikkati çekmektedir. Hasarlı bölgelerde hücreler arası iletişimi kolaylaştırarak ve mikroçevreyi etkileyerek önemli rol oynamaktadırlar (32, 33).

Anjiogenez ve kemik oluşumunda önemli katkı sağlayan eksozomlar dental pulpa kök hücrelerinin farklılaşmasını ve mineralizasyonunu uyararak dentin rejenerasyonunu kolaylaştıran hücresiz tedavi yöntemidir (33, 34).

Eksozomlar periodontal dokular, alveoler kemik rejenerasyonunda, oral ve dental dokularda inflamasyonun

azaltılmasında, oral mukoza yaralarının iyileşmesinde, oral cerrahi ve yaralanmalar sonrasında doku rejenerasyonunda önemli rol oynamaktadır (32-34).

### 3. Diş Hekimliğinde Kök Hücre Kullanım Alanları

Diş hekimliğinde kök hücreler, alveolar kemik, dentin-pulpa kompleksi, periodonsium ve ağız boşluğu ile ilişkili diğer yumuşak dokuların rejenerasyonunu sağlamak için kullanılmaya başlanmış ve çalışmalar hız kazanmıştır.

#### 3.1 Rejeneratif Endodonti (Dentin-Pulpa Kompleksi Rejenerasyonu)

Rejeneratif endodonti, pulpitisi dişlerde normal fonksiyonu yeniden sağlamak, pulpa dentin kompleksinin rejenerasyonunu desteklemek ve hızlandırmak için uygulanan bir yöntemdir (35).

Klinikte tek rejeneratif endodontik tedavi olarak, enfekte nekrotik pulpa tedavisinde, pulpa revaskülarizasyonunu sağlamak için uygulanmaktadır. Bu tedavide kanal içi uygun ilaç ve antiseptiklerle temizlik sağlandıktan sonra, kanama indüksiyonu yapılarak, rejeneratif niş sağlanır (35, 36). Kan pıhtısı kök hücrelerin makrofajların ve fibroblastların tutunması için skafold görevi görürken, sert doku birikimi dentin duvarlarının güçlenmesine destek olur. Devam eden süreçlerde pulpa revaskülarizasyonuna destek olmak için doğal ya da sentetik biyomateryaller kullanılmaya başlanmıştır. Kollajen iskeleler uygulanmıştır. Yine kök kanal içerisine trompositten zengin fibrin (PRF) uygulamaları yapılarak, kök hücre yerleşiminin, tutunmasının ve proliferasyonunun arttığı, ayrıca PRF'nin içerdiği büyüme faktörleri ile anjiogenezin arttığı gösterilmiştir (37, 38).

Dentinin zengin bir büyüme faktörü kaynağı olduğu ve bu sayede pulpa

rejenerasyonunu artırdığı bilinmektedir. Bu proteinler sayesinde mineralizasyon, nörogenez ve anjiogenez artmaktadır [38].

Yapılan çalışmalarda, çekilen 3. azı dişlerinden izole edilen DPSC'ler in-vitro çoğaltılarak kollajen ile birlikte pulpektomi yapılan dişlere uygulandığında büyük oranda dentin oluşumu gözlenmiştir [39].

Başka bir çalışmada allojenik insan göbek kordonu kaynaklı mezenkimal kök hücreler plazma türevi biomateriyallerle birlikte apikal lezyonlu kalıcı dişlere uygulanmış ve 12 aylık sürede hassasiyetin ve vaskülarizasyonun arttığı gözlenmiştir. Bu çalışma ile allojenik kök hücrelerin endodontik tedavide etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir [40].

### 3.2 Periodonsiyum Rejenerasyonu

Periodonsiyum bileşenleri olan alveoler kemik, periodontal ligament (PDL), diş eti dokusu ve sementin yeniden oluşması ve onarılması işlemine periodontal rejenerasyon denmektedir [41]. Alveoler kemik ve bağ doku gibi diş destekleyen yapıların kaybı, erişkin dönemde erken diş kayıplarının en önemli nedenidir [41, 42]. Periodontal tedavide amaç, periodonsiyumun etkilenen yumuşak ve sert doku bileşenlerini orjinal yapı ve fonksiyonlarına geri döndürmektir. Geleneksel tedavi yaklaşımlarından cerrahi olmayan, cerrahi periodontal debridman, otolog/allojenik kemik greft, platelet zengin plazma uygulamaları gibi birçok tedavi yöntemi uygulanmasına rağmen sınırlı iyileşmeye sebep olmuştur [43]. Bu nedenle periodontal tedavide onarıcı yaklaşım yerini rejeneratif yaklaşıma bırakmaktadır. Özellikle kök hücre temelli tedaviler periodonsiyumun yeniden yapılandırılması için geliştirilmiş ve klinik öncesi çalışmalardan klinik çalışmalar doğru ilerlemiştir [44, 45].

Periodonsiyum rejenerasyonunda,

PRF içerdiği büyüme faktörleri ile yaygın kullanılan ve kabul gören tedavi seçeneği haline gelmiştir. Cerrahi debridman sonrası kemik grefti ile birlikte PRF uygulamalarının, klinik ataşman seviyelerinde ve radyolojik olarak kemik greftlerinde önemli iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir [46].

Periodontal doku rejenerasyonunu uyarmak için, DPSC'ler ve PDLSC'ler dental kaynaklı kök hücreler, kemik iliği kaynaklı MSC'ler ve adipoz kaynaklı kök hücreler (ADSC'ler) preklinik çalışmalarda uygulanmıştır [47].

Yapılan hayvan çalışmalarının olumlu sonuçlarına dayanarak, periodontal defektlerin hücre bazlı tedavisi konusunda birçok klinik çalışma yürütülmüştür. Çalışmada, çekilen üçüncü molar dişten otolog insan periodontal ligament kök hücreleri izole edilmiş. Kemik greft materyali veya jelatin iskelelerle karıştırılarak cerrahi debridmanı takiben periodontal defektlere nakledilmiştir. İşlem sonrasında yapılan uzun süreli takiplerde diş hareketliliği, klinik ataşman kaybı ve kemik yoğunluğu açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir [48].

### 3.3 Temporomandibuler Eklem Rejenerasyonu

Temporomandibuler eklem (TME), mandibulanın büyüme merkezi olup birçok hayati fonksiyonda rol oynamaktadır. TME eklem inflamatuvar, dejeneratif hastalıklar veya travmaya bağlı hasarlanabilmekte veya eklem diski yer değiştirebilmektedir. Kıkırdak dokunun iyi kanlanmaması ve iyileşme potansiyelinin düşük olması nedeniyle tedavisi çok zor olmaktadır [49, 50].

TME dejenerasyonunun klinik aşamalarına göre fizik tedavi, okluzal splintler, NSAİ tedaviler, artrosentez gibi cerrahi olmayan işlemlerin yanında, eklem replasmanı gibi cerrahi tedavi seçenekleri de uygulanabilmektedir. Bu tedavilerin semptomları

hafifletip, hasarı durdurucu etkileri olsa da dejeneratif kıkırdak eski haline getirmek ya da eklem fonksiyonlarını geriye döndürmek gibi etkileri yoktur [50, 51].

Son yıllarda kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşma özellikleri nedeniyle rejeneratif tıp ve doku mühendisliği alanlarında yaygın kullanım alanına sahip olmuştur. TME rahatsızlıklarının tedavisinde kıkırdak rejenerasyonunu sağlamak için MSC'lerin farklılaşma potansiyelleri ve immunmodulator etkilerinden yararlanılması planlanarak kapsamlı çalışmalar ve ilerlemeler gözlenmektedir [4, 8, 52].

MSC'ler, yağ dokusu, kemik iliği, kas, plesanta, süt dişleri, sinovyum gibi birçok dokudan elde edilmektedir. Günümüzde kıkırdak rejenerasyonunda en çok kemik iliği ve göbek kordonu kaynaklı MSC'ler tercih edilmektedir [4, 29, 53].

Yapılan çalışmada, TME eklem dejenerasyonu olan hayvan modelinde kemik iliği kaynaklı MSC'ler uygulanmış, ağrının geçtiği, ağız açıklığının ve çiğneme etkinliğinin arttığı gözlenmiştir [49, 54].

Başka bir çalışmada süt dişi kaynaklı MSC'lerin kondral kıkırdak ve subkondral kemiğin rejenerasyonunu uyarırken, kıkırdak yıkımını ve inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir [54, 55].

Yine yapılan hayvan çalışmalarında MSC kaynaklı eksozomların TME osteoartrit tedavisinde inflamasyonu kontrol altına aldığı, matriks ekspresyonu ve proliferasyonunu sağlayarak kıkırdak ve subkondral kemikte iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir [56, 58].

### 3.4 Alveoler Kemik Rejenerasyonu

Oral ve kraniofasiyal kemik defekt-

lerin en sık nedenleri konjenital ve travmadır. Alveoler kemik defektlerinin tedavisinde altın standart ise otolog kemik greftleri olarak kabul edilmiştir. Ancak sınırlı kullanım alanı, rezorbsiyon, donor alan morbiditesi, deformite, enfeksiyon ve kemik greftinin reddi önemli dezavantajları arasındadır [59, 60].

Son yıllarda kemik doku mühendisliği ile kök hücre tabanlı tedavilerin kombinasyonu kemik augmentasyon tekniklerine önemli bir alternatif olmaktadır. Bu konu ile ilgili çalışmalarda hızla artmaktadır [61, 62].

Kemik doku mühendisliği, biyoaktif moleküller, osteojenik hücreler (kök hücre ve progenitor hücreler) ve biyouyumlu iskelelerin kombinasyonundan oluşurken kök hücreler burada önemli bir role sahiptir [62, 63].

Oral ve kraniyofasiyal bölgede genellikle kemik iliği, adipoz doku ve diş kaynaklı kök hücreler tercih edilmektedir. Bu hücrelerin elde edilmesi, kültür ve çoğaltılması zaman alıcıdır [64-66].

MSC'lerden (MSC-Exos) türetilen eksozomların osteoindüktif etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiş, bunların çoğunda MSC-Exos transplantasyonu osteogenezi, anjiyogenezi ve kemik rejenerasyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Yapılan son çalışmalar ile eksozomların kemik doku rejenerasyonunda önemli role sahip olduğu görülmekte ve geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif hücresiz bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceği düşünülmektedir [67, 68].

#### 4. Rejeneratif Diş Hekimliğinde Preklinik ve Klinik Gelişmeler

Rejeneratif diş hekimliğinde hasarlı dokunun onarımı, 3 boyutlu iskeleler, kök hücre ve büyüme faktörlerinin birleşimi ile sağlanmaktadır.

Özellikle rejeneratif endodontide plazma türevi biyomateriyaller ile MSC'lerin kombinasyonunun güvenli bir şekilde uygulanabileceği ve onarımında %100'e yakın etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yöntem pulpa dentin rejenerasyonuna potansiyel bir çözüm yolu sağlamaktadır.

Yine periodontal defekt rejenerasyonu ile ilgili yapılan preklinik çalışmalarda doku mühendisliği ve kök hücre birleşiminin önemli periodontal iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemik rejenerasyonu ve TME hasarlarında kırıkta rejenerasyonunda MSC uygulanması ile başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.

#### 5. Sonuç

Rejeneratif diş hekimliği, DPSC, BMSC ve AMSC'ler de dahil olmak üzere MSC'ler kullanılarak gelişen bir alandır. Zaman içinde DPSC'lerin noninvaziv erişilebilirliği nedeniyle BMSC'lerden daha popüler hale gelmiştir.

Rejeneratif diş hekimliğinde mevcut araştırmalar, doku rejenerasyonuna aracılık edecek biyomateriyaller, biyoaktif maleküller ve MSC kombinasyonu ile ilerlemektedir. Ayrıca 3 boyutlu biyoyazıcıların kullanımı kişiye özel yapıların üretimini sağlayarak doku mühendisliği ve rejeneratif yaklaşımlarda devrim yaratmıştır.

MSC'ler, hastalıkların tedavisinde yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Kök hücreler, kolay temin edilebilme, ex vivo izolasyon, farklılaşma potansiyelinin yüksek olması gibi önemli avantajlara sahiptirler. Ancak iyi üretim uygulamaları (GMP) yönergeleri doğrultusunda üretim süreçlerinin optimizasyonu, ayrıca hücresel tedavi faaliyetlerinin başarısı için, hasta seçimi, teşhis ve prognoz aşamalarının standartlaştırılması sağlanmalıdır. Uygun maliyet sağlanması, kök hücre temininin devam ettirilmesi, standardize edilmiş kriyoprezervasyon protokolleri ile bankacılık sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Granz CL, Gorji A, Granz CL, et al. Dental stem cells: The role of biomaterials and scaffolds in developing novel therapeutic strategies. *World J Stem Cells* 2020;12:897-922.
2. Tollemar V, Collier ZJ, Mohammed MK, et al. ScienceDirect stem cells, growth factors and scaffolds in craniofacial regenerative medicine. *Genes Dis* 2016;3:56-71.
3. Thalakiriyawa DS, Dissanayaka WL. Advances in Regenerative Dentistry Approaches: An Update. *Internayional Dental Journal*. 2024;74:25-34.
4. Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg* 2005;34:415-23.
5. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamaları. 1, Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi; 2009.
6. Topsakal KG, Korkmaz YN. Diş hekimliğinde kullanılan kök hücre tipleri: Literatür derlemesi *Selcuk Dent J*, 2019; 6: 73-81
7. Tekeli S, Naghavi EA, Gökçe B, Sır G, Yiğit-türk G, Çavuşoğlu T, Uyanıkgil Y. Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 2016;1(2):72-83.
8. Ökçesiz A, Bucurgut ÜÜ. Sitotoksikite çalışmalarında kök hücre. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 2017;41(2): 1-14.
9. Ural, A.U. Hematopoetik Kök Hücre. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2006; 2(43), 5-10.
10. Müller-Sieburg CE, Cho RH, Thoman M, Adkins B, Sieburg HB. Deterministic regulation of hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Blood* 2002;100:1302-9.
11. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143-7.
12. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006;24:1294-301.
13. Hu L, Hu J, Zhao J, Liu J, Ouyang W, Yang C, et al. Side-by-side comparison of the biological characteristics of human umbilical cord and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Biomed Res Int* 2013;2013:438243.
14. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slapper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-7.
15. Rebelatto CK, Aguiar AM, Moretao MP, Senegaglia AC, Hansen P, Barchiki F, et al. Dissimilar differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, and adipose tissue. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008;233:901-13.
16. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal Stem Cells, *Cell Transplantation*. 2011; 20: 5-14. 3.
17. Chanda D, Kumar S, Ponnazhagan S. Therapeutic Potential of Adult Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells in Diseases of the Skeleton. *J Cell Bioc*. 2010; 111:249-57.
18. Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases, *Autoimmunity Rev*. 2011; 10: 410-5.
19. Ke Y, Xiang P, Zhang C, et al. Magnetic Resonance Evaluation of Transplanted Mesenchymal Stem Cells After Myocardial Infarction in Swine, *Can J Cardiol*. 2011; 27:818-25.
20. Butler WT, Ritchie HH, Bronckers AL, editors. Extracellular matrix proteins of dentine. Ciba Foundation Symposium 205-Dental Enamel; 1997: Wiley Online Library.
21. Ruch JV. Odontoblast commitment and differentiation. *Biochemistry and cell biology*. 1998; 76(6): 923-38.
22. Stanislawski L, Carreau J, Pouchelet M, Chen Z, Goldberg M. In vitro culture of human dental pulp cells: some aspects of cells emerging early from the explant. *Clinical oral investigations*. 1997; 1(3): 131-40.
23. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97(25): 13625-30.
24. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(10): 5807-12.
25. Gronthos S, Mrozik K, Shi S, Bartold P. Ovine periodontal ligament stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Calcified tissue international*. 2006; 79(5): 310-7.
26. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo B-M, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS one*. 2006; 1(1): e79.
27. Seo B-M, Miura M, Sonoyama W, Coppe C, Stanyon R, Shi S. Recovery of stem cells from cryopreserved periodontal ligament. *Journal of dental research*. 2005; 84(10): 907-12.
28. Shah P. Stem cells in regenerative dentistry: Current understanding and future directions. *Journal of Oral Biosciences* 2024;66:288-299
29. Somuncu MN, Zamani AG, Yıldırım MS. Hücre Dışı Veziküller ve Eksozom. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2023;5(2): 245-257.
30. Bazzan E et al. Critical Review of the Evolution of Extracellular Vesicles' Knowledge: From to Today. *International journal of molecular sciences*, 2012;22(12): 6417
31. Ertekin TS et al. , "Eksozom Yüklü Sıkıştırılabilir Kemik Greftleri," 13. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi , Van, Turkey, pp.105, 2018.
32. J. Shi, K.Y.W. Teo, S. Zhang et al. Mesenchymal stromal cell exosomes enhance dental pulp cell functions and promote pulp-dentin regeneration. *Biomaterials and Biosystems* 2023;11:100078.
33. Wang et al. Stem cells and extracellular vesicles to improve preclinical orofacial soft tissue healing. *Stem Cell Research & Therapy* 2023;14:203.
34. Ludwig N, Whiteside TL, Reichert TE. Challenges in Exosome Isolation and Analysis in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:1-11.
35. Wei X, Yang M, Yue L, et al. Expert consensus on regenerative endodontic procedures. *Int J Oral Sci* 2022;14:55.
36. Araujo PR de S, Silva LB, Neto AP dos S, et al. Pulp revascularization: a literature review. *Open Dent J* 2017;10:48-56.
37. Wikström A et al. What is the best long term treatment modality for immature permanent teeth with pulp necrosis and apical periodontitis? *European Archives of Paediatric Dentistry* 2021;22:311-340
38. Arshad S, Tehreem F, Rehab Khan M, et al. Platelet-rich fibrin used in regenerative endodontics and dentistry: current uses, limitations, and future recommendations for application. *Int J Dent* 2021;2021:4514598.
39. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther* 2017;8:1-13.
40. Xuan K, Li B, Guo H, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci Transl Med* 2018;10(455):eaaf3227.
41. Tomokiyo A, Wada N, Maeda H, et al. Periodontal ligament stem cells: regenerative potency in periodontitis. *Stem Cells Dev* 2019;28(15):974-85.
42. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J* 2021;71:462-76.
43. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, et al. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. *Biomater Res* 2017;21:1-20.
44. Woo HN, Cho YJ, Tarafder S, et al. The recent advances in scaffolds for integrated periodontal regeneration. *Bioact Mater* 2021;6:3328-42.
45. Han J, Menicanin D, Gronthos S, et al. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Aust Dent J* 2014;59:117-30.
46. Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects:

- a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 2021;25:2461–78.
47. Agrawal A, Dhadse P, Kale B, et al. A blind randomized controlled pilot trial on recombinant human bone morphogenetic protein-2 in combination with a bioresorbable membrane on periodontal regeneration in mandibular molar furcation defects. Quintessence Int 2023;54:112–24.
  48. Shalini HS, Vandana KL. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in treatment of periodontal osseous defects: a randomized controlled trial. J Indian Soc Periodontol 2018;22:503–12.
  49. Cui D et al. Mesenchymal Stem Cells for Cartilage Regeneration of TMJ Osteoarthritis. Stem Cells International. 2017; <https://doi.org/10.1155/2017/5979741>
  50. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Am Fam Physician 2015;91(6):378–86.
  51. Kohnke R, Ahlers MO, Birkelbach MA, et al. Temporomandibular joint osteoarthritis: regenerative treatment by a stem cell containing advanced therapy medicinal product (atmp)—an in vivo animal trial. Int J Mol Sci 2021;22:1–16.
  52. Wieckiewicz M et al. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. J Headache Pain 2015;16:106.
  53. De Riu G et al. Bone marrow nucleated cell concentrate autograft in temporomandibular joint degenerative disorders: 1-year results of a randomized clinical trial. J Craniomaxillofac Surg 2019;47:1728–38.
  54. Zhang M, Yang H, Lu L, et al. Matrix replenishing by BMSCs is beneficial for osteoarthritic temporomandibular joint cartilage. Osteoarthr Cartil 2017;25:1551–62.
  55. Ogasawara N, Kano F, Hashimoto N, et al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis. Osteoarthr Cartil 2020;28:831–41.
  56. Zhang S, Teo KYW, Chuah SJ, et al. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. Biomaterials 2019;200:35–47.
  57. Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. Biomaterials 2018;156:16–27.
  58. AbuBakr N, Fares AE, Mostafa A, et al. Mesenchymal stem cells-derived microvesicles versus platelet-rich plasma in the treatment of monoiodoacetate-induced temporomandibular joint osteoarthritis in Albino rats. Heliyon 2022;8:e10857.
  59. Holly D et al. M. Stem Cells and Their Derivatives —Implications for Alveolar Bone Regeneration: A Comprehensive Review. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:11746. <https://doi.org/10.3390/ijms222111746>.
  60. Tetè G, et al. Role of induced pluripotent stem cells (iPSCs) in bone tissue regeneration in dentistry: A narrative review. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 2021;34: 1–10.
  61. Paz A.G, Maghaireh H, Mangano F.G. Stem Cells in Dentistry: Types of Intra- and Extraoral Tissue-Derived Stem Cells and Clinical Applications. Stem Cells Int. 2018; 2018:1–14.
  62. Fernandez De Grado G et al. Bone substitutes: A review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. J. Tissue Eng. 2018;9: 2041731418776819.
  63. Funda G et al. Nanotechnology Scaffolds for Alveolar Bone Regeneration. Materials 2020;13: 201.
  64. Rodriguez AM et al. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Biochimie 2005, 87, 125–128.
  65. Lei M et al. Mesenchymal stem cell characteristics of dental pulp and periodontal ligament stem cells after in vivo transplantation. Biomaterials 2014;35; 6332–6343.
  66. Gan L et al. Dental Tissue—Derived Human Mesenchymal Stem Cells and Their Potential in Therapeutic Application. Stem Cells Int. 2020; 8864572.
  67. Liu W et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126. Acta Biomater. 2020;103:196–212.
  68. Zhang Y et al. Umbilical Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Encapsulated Hydrogels Accelerate Bone Repair by Enhancing Angiogenesis. ACS Appl. Mater. Interfaces 2021;13:18472–18487.



### **Dt. Mustafa Bekerecioğlu**

1994 yılında Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldu. Öğrencilik yıllarında Cenevre Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde misafir öğrenci olarak bulundu. Meslek hayatına 1999 yılından itibaren Kanada'da devam eden Mustafa Bekerecioğlu, Toronto Üniversitesi Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre'da çalışmalar yaptı. Kanada'da yaşadığı süre boyunca North York Sheridan Dental Centre'da diş hekimi olarak çalışan Bekerecioğlu, 2005 yılında Türkiye'ye döndü. Türkiye'de mezuniyet sonrası diş hekimliği eğitimlerinin öncüsü olarak bilinen VESTA | Vestiyer Akademisi'nin 2006 yılındaki kuruluş çalışmalarında görev alan Mustafa Bekerecioğlu, bir grup arkadaşıyla beraber 2010 yılında Londra merkezli Knightsbridge Academy'yi kurdu. On yılı aşkın süredir, Knightsbridge Academy bünyesinde, farklı ülkelerde non-invaziv fasiyal estetik kursları vermektedir. Ulusal ve uluslararası birçok etkinliğe konuşmacı olarak katılan Mustafa Bekerecioğlu, farklı ülkelerde farklı dillerde yayınlanmakta olan Dental Tribune'ün ve çeşitli dergilerin de editörüdür.

[mustafa.bekerecioglu@vvyg.com.tr](mailto:mustafa.bekerecioglu@vvyg.com.tr)



### **Doç. Dr. Fatma Bilgen Bekerecioğlu**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdikten sonra, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi alanında uzmanlık eğitimini Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde tamamlamıştır. 2020 yılında Doçentlik unvanını almaya hak kazanmıştır. Halen akademik görevine Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde devam etmektedir. Aynı zamanda İstinye Üniversitesi'nde Kök Hücre ve Doku Mühendisliği alanında doktora yapmaktadır.

[fatmabilgen81@gmail.com](mailto:fatmabilgen81@gmail.com)