

Diş Hekimliğinde Doku Mühendisliği

Tissue Engineering in Dentistry

Hümeyra YAZAR*, İnci Rana KARACA**

Özet

Orofasiyal yapılar gelişim ve fonksiyon açısından kendine özgüdür. Bu yapılarda çeşitli sebeplerle sert ve yumuşak doku rekonstrüksiyonu gerekli hale gelebilmektedir. Otojen yumuşak ve sert doku greftleri onarımda altın standart olmasına rağmen donör saha morbiditesi kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Doku mühendisliği; mühendislik prensiplerini biyolojik problemlerin çözümü amacıyla kullanmak üzere gelişen interdisipliner bir alandır. Son yıllarda, hücre terapileri, büyüme faktörleri uygulamaları ve doku iskelelerini içeren rejeneratif tedavi seçenekleri kemik defektlerinin onarımlarında alternatif bir yöntem olarak yer edinmiştir. Bu derlemede gelişen doku mühendisliği, kullanılan gereç ve yöntemlerle ilgili bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Doku mühendisliği; doku iskeleleri; terapi, gen; büyüme faktörleri; kök hücreler

Abstract

Orofacial structures are very characteristic in their development and functions. Various conditions may necessitate either soft or hard tissue reconstruction. Autogenous soft and hard tissue grafts are gold standard for reconstruction but because of donor site morbidity, their use is limited. Tissue engineering is a developing and interdisciplinary field that uses engineering principles to solve biological problems. In recent years, regenerative medicine has established its place as an alternative method for the treatment of hard and soft tissue defects using cell therapy, growth factor application, and scaffolds. In this review, we aimed to give information about developing tissue engineering and the material and methods used.

Key Words: Tissue engineering; scaffolds; therapy, gene; growth factors, stem cells

* Dt., Arş. Gör., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İlk kez 1980'lerin sonunda ortaya çıkan 'doku mühendisliği', mühendisliğin beceri ve yeteneklerini biyolojik problemlerin çözümü amacıyla kullanmayı amaçlayan ve yeni gelişen interdisipliner bir alan olarak tanımlanmaktadır.¹

Klasik hücre temelli doku mühendisliği, rezorbe olabilen doku iskelelerinin hücreler ve/veya büyüme faktörleriyle birlikte dokuya uygulanmasıyla, dokunun büyümesini uyarmayı ve yönlendirmeyi içeren bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda iyi sonuçların elde edilmesi doku mühendisliğinin üç temel bileşeni olan hücreler, doku iskeleleri ve hücre sinyallerinin birlikte uyumlu bir şekilde kullanılmasıyla mümkün olmaktadır.²

Çene yüz cerrahisinde yumuşak ve sert doku rekonstrüksiyonları için bir dizi yaklaşım mevcuttur. Kullanılmakta olan otojen, allojen ve heterojen greft seçenekleri yıllardır gelişmeye devam etmektedir. Altın standart olan otojen greftlerin, donör saha morbiditesi yüzünden kısıtlı kullanım alanı vardır. Kullanılan materyal ve teknikler etkili ve özgün bir onarım sağlamak için gelişmeye devam etmekte ve rejeneratif yöntemlerin geleceği açısından köprü oluşturmaktadır.³

Doku mühendisliğinin amacı; doku iskeleleri, hücreler, biyolojik faktörler, biyomekanik ve biyofiziksel uyarıların birlikte kullanılarak konak dokunun yönlendirilmesiyle sert ve yumuşak dokuda en az skar oluşumu ve morbidite riski ile fonksiyonun ve üç boyutlu formun yeniden yapılandırılmasına yardım etmektir.^{3,4}

ETYOPATOGENEZ

Travma ya da bazı konjenital sendromlar gibi çeşitli sebeplerle sert ve yumuşak doku rekonstrüksiyonu gerekli hale gelebilmektedir. Sert dokuda ihtiyaç duyulan onarım miktarı, defekt alanı ve defektin etyolojisine bağlı olarak (gelişimsel, travmatik, patolojik ve/veya inflamatuvar) değişiklik gösterir. Şiddetli inflamasyon, önceki cerrahi işlemde gelişmiş olan yabancı cisim reaksiyonu, bozulmuş damarlanma, büyük miktarda sert ve yumuşak doku kayıpları ile sonuçlanan yaralanmalar, iyileşme sonrasında kalan skar dokusu ya da anormal anatomik özellikler rekonstrüksiyonu zorlaştırmaktadır. Cerrahi öncesinde rekonstrüksiyonu planlanan alanın yapısal ve fonksiyonel özellikleri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.³

REKONSTRÜKSİYONUN AMAÇLARI

Rejenerasyonun asıl amacı estetiği, minimum skarı ve maksimum fonksiyonu birlikte sağlamaktır. Bu

amacı gerçekleştirebilmek için dikkat edilmesi gereken prensipler vardır. Bu prensipler sert ve yumuşak doku rekonstrüksiyonunda farklılık göstermektedir. Yumuşak dokuda; uygun genişlik ve estetik sağlanmalı, dokunun orijinal haline uygun olarak onarımı yapılmalı, onarım sonrasında fonksiyonda kısıtlanma olmamalı ve iyileşmede doku kaybı en az olmalıdır. Sert dokuda ise üç boyutlu yapı yerine konmalı, rekonstrüksiyonda kullanılan materyaller en az inflamatuvar cevaba neden olacak şekilde biyo-uyumlu olmalı, onarımın sonrasında doku yük taşıyabilmeli ve fonksiyonu kısıtlanmamış olmalı, doğal dokunun mekanik özelliklerine sahip olmalı, sert dokunun büyümesine imkan vermeli, mekanik başarısızlığa neden olmamalıdır.³

TEDAVİ

Sert ve yumuşak dokuların rejenerasyonunda tedaviye yardımcı olması amacıyla doku iskeleleri ve destek yapılar kullanılmaktadır. Şimdiye kadar, bir yapı iskelesi olmadan kompleks defektlerin rejenerasyonu konusunda başarı sağlanamamıştır. Doku iskeleleri tek başlarına uygulandığında tamir dokularını az miktarda uyarmasına rağmen, biyolojik ajanlarla birlikte kullanıldıklarında istenen doku yanıtını oluşturabilmektedirler.³

Vücudumuzda büyüme, yaralanma ve iyileşme olayları sırasında birbirleriyle bağlantılı kompleks etkileşimler ortaya çıkar. Bu etkileşimlerin yönlendirilmesi; fetal iyileşmeyi uyarmakta, bu sayede skar oluşumu en az düzeyde kalmakta ve dokuya uygun rejenerasyon sağlanmaktadır.⁵

Konak dokunun iyileşme cevabının düzenlenmesi, istenen sonuçların elde edilmesi açısından önemlidir. Doğuştan gelen bir iyileşme cevabı olan inflamasyon, rejenerasyonun gerçekleşmesi için gerekli olsa da oluşan skar dokusunun korunması için inflamasyon sınırlandırılmalıdır. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α), Interlökin-1 ve 6 (IL-1 – Interleukin-1 ve 6) gibi bazı inflamasyon mediatörleri iyileşme cevabının uyarılmasında görevlidir. İnhibitör ajanlar kullanılarak bu sitokinlerin salınımının azaltılması iyileşme sürecinde enfeksiyon riskinin artması ve dokunun rejenerasyonunun azalması gibi değişikliklere sebep olmaktadır. Yaralanma alanına özgü sitokinler daha çok incelenmeli, böylece karmaşık yapıları ve iyileşme bölgesi üzerindeki yan etkiler daha iyi anlaşılmalıdır.⁶

Yapılan çalışmalarda, transplante edilen kök hücreler, büyüme faktörleri, biyo-mekanik ve biyo-fiziksel uyarıların içeren bilinen biyolojik faktörler incelenmiş, bu biyolojik ajanların basit ya da kompleks doku

iskeleleri ile kombinasyonlarının defekt alanına özgü sert ve yumuşak doku rejenerasyonunun başarısı açısından önemli olduğu görülmüştür. Son zamanlarda, sert ve yumuşak doku bileşenlerinde rekonstrüksiyon seçeneklerini artırmak amacıyla damarsal ağ içeren kompozit bir iskele yapı geliştirilmiştir.³

Kök Hücreler

Doku iskelelerinin kullanıma girmesiyle birlikte, biyolojik faktörlerin yaralanma alanına uygulanabilirliği araştırılmaya başlanmıştır. Kök hücrelerin, kendini yenileme yeteneğine ve farklılaşmış hücrelerin üretilebilmesi için gereken özellikleri vardır. Bu hücreler yaralanma sonrası iyileşme ve rejenerasyonda görev alarak dokunun yenilenmesinde rol oynamaktadır.² Kök hücreler ve farklılaşmış progenitör hücreler, uygulama yerine ve istenen rejenerasyon şekline bağlı olarak kendi kendilerini indükleyebilmektedir. Kök hücre terapisi, özel hücre dizilerinin farklılaşma ve doku rejenerasyonu yeteneğinin olması sebebiyle diğer biyolojik faktörlere göre üzerinde daha çok çalışılan bir konudur. Vücutta bulunan kök hücreler, hücreye özel farklılaşma ve çoğalmanın uyarılmasıyla farklı dokulardan kültüre edilebilmektedir.⁷ Sert doku rejenerasyonu, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerinin, hematopoietik kök hücrelerinin ve yağ doku kök hücrelerinin kondrosit ve osteoblastlara farklılaşması üzerine odaklanmıştır.^{8,9}

Özellikle çekilmiş gömülü dişlerin ve süt dişlerinin pulpalarından elde edilen pulpa kaynaklı kök hücrelerin toplanması ve farklılaşmalarının yönlendirilmesiyle çalışmalar bu yönde yoğunlaşmıştır. Pulpa kökenli kök hücrelerin, adiposit, kondrosit, nöronlar ve odontoblastlar gibi çeşitli hücrelere farklılaşabilme ve *ex-vivo* olarak çoğalabilme ya da dokuya taşındığında gereken rekonstrüksiyon için indüklenbilme potansiyeli vardır.²

Büyüme Faktörleri

Son zamanlarda büyüme faktörlerinin konak dokusunun onarımının ve rejenerasyonunun desteklenmesi amacıyla özel uygulama yöntemleri ve teknikleri araştırılmaktadır. Baş ve boyun bölgesi için özel büyüme faktörleri; Rekombinant İnsan Kemik Morfogenetik Proteinler (*rhBMPs- recombinant human Bone Morphogenetic Proteins/ rhBMP-2, 7*), Damar Endoteli Kaynaklı Büyüme Faktörü (*VEGF- Vascular Endothelial Growth Factor*), Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (*PDGF- Platelet Derived Growth Factor*), TGF- β ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (*IGF-1 – Insulin Like Growth Factor-1*)' i içermektedir.¹⁰⁻¹²

BMP'ler

BMP'ler farklılaşmamış mezenkimal kök hücrelerin reseptörlerinin uyarılmasını sağlayarak osteoblastlara dönüşmesinde ve odontoblastlara farklılaşmasında rol oynamaktadır.^{11,13} Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-The Food and Drug Administration), çalışmalar diğer cerrahi işlemlerde de başarılı sonuçlar vermesine rağmen *rhBMP-2'* nin sadece sinüs tabanı yükseltilmesi ve alveoler kret ögumentasyonu işlemlerinde kullanımına onay vermiştir.^{2,14,15}

VEGF

Yeni damarların oluşumu ve yeni gelişen damarlardaki endotel hücrelerinden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla osteoprogenitör hücrelerin farklılaşmasını VEGF düzenlemektedir.^{16,17} Endokondral kemik formasyonu ve kemik mineralizasyonunda meydana gelen artışla VEGF'nin kondrosit, osteoklast ve osteoblastlar üzerindeki etkileri net bir şekilde anlaşılmıştır.^{18,19}

Diğer Büyüme Faktörleri

TGF- β , IGF-1 gibi diğer büyüme faktörleri ve bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (*bFGF- basic- Fibroblast Growth Factor*) kıkırdak ve yumuşak doku gelişiminde görevlidir.² TGF- β 'nın sert ve yumuşak doku iyileşmesinde görev aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{11,20} Ek olarak, TGF- β inflamasyona ve fibrozise neden olabilmektedir. Bu yüzden yara iyileşmesinin artırılabilmesi için yararlı olan formülasyon önemlidir.² FGF; yumuşak doku onarımında, anjiyogenezde, keratinosit migrasyonunda ve mitojen aktivitenin artışında önemlidir.

Bu büyüme faktörlerinin kombinasyonları, çene yüz cerrahisi uygulamalarında yararları açısından değerlendirilmektedir.^{21,22} Ayrıca büyük ölçekli, randomize, prospektif çalışmalarla bu materyallerin uygun konsantrasyonları ve uygulamaları, bu uygulamaların sistemik etkileri ve riskleri araştırılmaktadır.²

PDGF

Yapılan çalışmalar PDGF'nin periodontal doku rejenerasyonunda güçlü etkileri olduğunu, yumuşak dokuda yara iyileşmesine yardımcı olduğunu, yüksek konsantrasyonlu formülasyonlarının periodontal defektlerin ve küçük alveoler defektlerin tedavisinde başarılı sonuçlar verdiğini göstermektedir.^{2, 22}

Biyofiziksel ve Biyomekanik Uyarım

Ultrason ve manyetik alanlar kemik yapımını indükleyen biyofiziksel uyarılmaya sebep olmaktadır. Ultrasonda düşük yoğunluktaki kesintili sinyallerin kulla-

nılmasıyla kırık onarımı ya da distraksiyon prosedürü sırasında kemik iyileşmesinin arttığı, ancak kemikteki iyileşme süreci üzerinde sınırlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.²³⁻²⁵

Elektromanyetik sinyaller doğru akım, kapasitif bağlantı, endüktif bağlantı ya da bunların kombinasyonlarıyla etki göstermektedir. Doğru akım; inflamatuvar cevabı uyardığı için kullanımı kısıtlıdır. Kapasitif ve indüktif akımlar, voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{+2}) kanallarını açarak ve hücre içine Ca^{+2} salınımı artırarak hücre içindeki Ca^{+2} konsantrasyonunu değiştirmektedir. Kesintili özellikte olan elektromanyetik alanların osteoblast formasyonu, Kemik Morfogenetik Protein (*BMP- Bone Morphogenetic Protein*) ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü (*TGF- β - Transforming Growth Factor- β*) gibi osteojenik sitokinlerin üretiminde artışa sebep olduğu gösterilmiştir.²⁶⁻²⁸

Gen Terapisi

Gen terapisi ile sert ve yumuşak dokuda rejenerasyon için önemli olan büyüme faktörlerinin dağılım ve biyo-yararlanımının artırılması amaçlanmaktadır.^{2,17} Diş hekimliğinde gen terapisinin asıl klinik önemi kemiğin onarımı ve rejenerasyonu, diş yapılarının rejenerasyonu, implant uygulamaları, tükürük bezi hastalıklarının tedavisi gibi konulardır.²⁹ Bu yöntem, FDA tarafından genlerde fazla ekspresyon ya da doğal hücre sinyallerinde karışıklık olabileceği düşüncesiyle yaygın kullanıma girmesi konusunda sınırlandırılmıştır.²

ÖZEL TEDAVİ VE TEKNİKLER

Doku İskeletleri

Doku iskeleleri, hücrelerin çoğalabilmesi, farklılaşabilmesi ve istenen dokunun gelişimi için geçici bir destek görevi gören yapılardır.² Bu yapılar, kompleks üç boyutlu defektlerin, doğal dokuları form ve fonksiyon açısından taklit edecek şekilde uygun olarak rekonstrüksiyonlarının yapılmasında uzun zamandır kullanılmaktadır.³⁰ Geçmişte, rezorbe olmayan çeşitli alaşımlar ya da poli-metil-metakrilattan yapılan doku iskeleleri kullanılmış, günümüzde seramik, doğal ya da sentetik polimerlerden veya bunların birleşimlerinden elde edilen rezorbe olabilen ve biyoyumlu doku iskeleleri üretilmektedir.^{2,3,30} Güncel yaklaşım; çene yüz cerrahisinde rekonstrüksiyon için geliştirilmiş, daha önce bahsedilen rekonstrüksiyon amaçlarına uygun olan, rezorbe olabilen ve biyo-uyumlu çeşitli materyallerin kullanılmasıdır.^{31,32}

Kompozit Doku Rekonstrüksiyonu

Prefabrike Vaskülarize Flap

Günümüzde yapılan çalışmalarla hasta morbiditesinin azaltılması ve rekonstrüksiyon seçeneklerinin artırılması amaçlanmaktadır. Doku mühendisliğinde üretilen vaskülarize kompozit dokular konvansiyonel fleplere alternatif olarak umut vadetmektedir. Hastaların kendi biyo-reaktörleri gibi davranmasıyla, üretilen dokuların yara alanının mikro-vasküler onarımında, doku kaybıyla sonuçlanan travmatik defektlerin rekonstrüksiyonlarında kullanılması amaçlanmıştır.³ Sinirsel uyarıma sahip olan ve fonksiyonunu yerine getirebilen kas dokusu özelliklerini taşıyan fonksiyonel mukokutanöz bir yapı oluşturulabilmesi bu greft materyallerinin uygulanmasında karşılaşılan asıl zorluktur.³

Son zamanlarda yapılan çalışmalar *in vitro* olarak oluşturulmuş mikro vaskülarize fleplerde yeni damarlanma ağının oluşturulmasına yönelmiştir. İlerleyen dönemlerdeki gelişmelerle, kompozit greftlerin çene yüz cerrahisinde otojen greftlere üstün alternatifler haline gelebileceği düşünülmektedir.^{33,34}

Yumuşak Doku Rekonstrüksiyonu

Baş ve boyun bölgesinde yer alan doku kayıpları, yanık yaralanmaları ve pre-protetik amaçla yapılan cilt ve mukoza greftlemeleriyle ilişkili skar oluşumunu en aza indirmek ve verici saha morbiditesini azaltmak amacıyla çok sayıda çalışma yürütülmektedir.^{3,35,36} Yakın zamana kadar yapılan çalışmalarda, de-epitelize edilmiş, hücre, kadavra kaynaklı deri greftleri kullanılmış ancak, bu greftlerin iyileşme sürecinde daha çok bir bariyer gibi davrandıkları görülmüştür.³ Ek olarak; yanık hastalarında greft alınması için sınırlı sağlam doku alanı olduğu için, rekonstrüksiyon amacıyla aerosolizasyon ve keratinositlerin yara alanına homojen olarak ekilmesi gibi hücre kültürü teknikleri üzerine çalışılmaktadır. Çalışmalar insanlardaki etkinliklerinin değerlendirilmesi için devam etmekte olmasına rağmen bu alanda ticari ürünler satışa çıkmıştır.³⁷⁻³⁹

Yeni geliştirilen bir metot da; dermal doku iskelesi üzerinde oral keratinositlerin üretilmesidir. Yumuşak doku yapısının prefabrike olarak üretilebilir hale gelmesi, derinin ve oral mukozanın rejenerasyonu için alternatif bir yöntem sağlamaktadır. Oral keratinositler, kendilerine özgü karakteristikleri sebebiyle ciltteki keratinositlere alternatif olarak uygulanabilmektedir.^{3,40,41}

Sert Doku Rekonstrüksiyonu

Kemik dokunun rekonstrüksiyonu için üç temel gereksinim, kemiği şekillendirecek olan hücreler, osteoindüktif etki gösteren büyüme hormonu ve osteokondüktif özellik gösteren doku iskelesidir. Kemik rekonstrüksiyonunda günümüzde altın standart otojen kemiktir. Allojenik ve heterojenik kemik materyalleri küçük boyutlu defektlerde ya da otojen dokularla yapılan greftlemelerde destek amacıyla kullanılmaktadır. Bu greftler kemik rejenerasyonunda osteokondüksiyon yoluyla bir iskele yapısı oluşturmakta fakat kırıldak doku ve osteogenez dönüşümü bu iskele yapısının osteo-biyolojik ajanlarla birlikte kullanılmasıyla gerçekleştirebilmektedir.³ Hücreler; büyüme faktörleri, gen taşıyıcıları, elektro-manyetik alanlar ve doku iskeleleri ile birlikte kullanılabilir, kemik ve kırıldak doku oluşumuna yardımcı olmaktadır.⁴²

İzole diş defektlerinde ve daha büyük alveoler defektlerde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu için membranların etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur.^{3,42,43} Esas olarak, bir çeşit doku iskelesi olan membran, kemiğin büyüme ve olgunlaşması sırasında yumuşak dokunun defekt alanına doğru büyümesini engellemektedir.³

Sert dokuda kullanılan yapı iskeleleri normal dokuların stabilizasyon ve fonksiyonlarının devamı için bilgisayar destekli olarak üretilmekte olup, kullanılan birçok yöntem arasında güvenilir üretim yöntemleri; üç boyutlu yazıcı, hızlı modelleme, stereolitografi ve seçici lazer sinterlemedir.^{3,44}

Doku iskelesinin materyali seçilirken istenilen özellik ve üretim yöntemine de dikkat edilmelidir.³ Polilaktik asit, poliglitolik asit ve polikaprolakton FDA tarafından ruhsatlandırılmış materyallerdir, poliprolen fumarat ve diğer polimerler konusunda ise araştırmalar devam etmektedir.³

Güncel araştırmalar temporomandibular eklemden (TME) kondillerin rekonstrüksiyonuna yönelmiştir.³ Kı-

kırdak dokudaki farklılaşma, dinamik fonksiyonel yükün ve gerilimin doku iskelesine uygulanmasıyla elde edilebilmektedir ve kırıldak dokuların uygun olarak üretilmesine izin vermektedir.⁴⁵ Kırıldak doku üretimiyle ilgili yapılan diğer çalışmalarda istenen mekanik ve biyo-mekanik özellikleri olan dayanıklı bir yapı elde edilmiştir.^{3,46,47} Bu çalışmalar sonucunda disk rejenerasyonunda kullanılan yöntem ve tekniklerin ligament ve tendon üretilmesi için bir geçiş oluşturabileceği, bunların yüksek kollajen ve elastin içeriğinin kompozit bir doku iskelesi tasarımı konusunda tatmin edici sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.⁴⁸

İmplantasyon öncesi osteokondüktif ve osteoindüktif çeşitli materyaller biyo-uyumluluk ve absorbe olabilirlik açısından yüzeyin kaplanması için kullanılabilir. Hidroksiapatit, yüzey kaplamasında kontrol materyalidir. Bu yüzey kaplama uygulamasının doku iskelesinin sertliğinde artış ve yararlı mekanik özellikler sağlayabileceği belirtilmiştir.³ Yürütülen yeni çalışmalarla absorbe olabilen polimerler, büyüme faktörleri ve otojen hücrelerin birlikte kullanılmasıyla alana özel rejenerasyon sağlanmasını amaçlanmaktadır.³

GELECEKTEKİ BEKLENTİLER

Sistemik faktörler iyileşme kapasitesini etkileyerek sınırlandırmaktadır. Her bireyde de bu durum farklılık göstermekte ve bireye özgü sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Diyabet, vasküler bozulma, tütün kullanımı, radyasyon terapisi, immünolojik ve enfeksiyöz durumlar doku iyileşmesini zorlaştıran sebeplerdendir.^{49,50} Rejenerasyon ve skar oluşumunu düzenleyen hücreler arası karmaşık ilişkiler konusunda henüz yeterli bilgisi olmayan insanlığı, ilerleyen dönemdeki çalışmalarının sonuçlanmasıyla; rekonstrüksiyon ve rejenerasyon konusunda yeni ürünlerin ve yöntemlerin klinik kullanıma kazandırılmasını amaçlamaktadır.³

Kaynaklar

- Jindal SK, Kiamehr M, Sun W, Yang XB. Silk scaffolds for dental tissue engineering. S. Kundu editor. *Silk Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 1st ed. United Kingdom: Woodhead Publishing; 2014. p.403-428.
- Rosa V, Bona AD, Cavalcanti BN, Nör JE. Tissue engineering: from research to dental clinics. *Dent Mater*. 2012;28:341-48.
- Smith MH, Izumi K, Feinberg SE. Tissue engineering. Bagheri SC, Bell RB, Khan HA editor. *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*. 1st ed. Missouri, United States: Elsevier Publishing; 2012; p.79-88-
- Gordeladze JO, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Reseland JE. Bone Tissue Engineering: State of the Art, Challenges, and Prospects. Anwarul H, editor. *Tissue Engineering for Artificial Organs: Regenerative Medicine, Smart Diagnostics and Personalized Medicine*. 1st ed. Weinheim Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. p. 525-551.
- Dang C, Ting K, Soo C, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing current perspectives. *Clin Plast Surg*. 2003;30:13-23.
- Mountziaris PM, Mikos AG. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Engineering Part B:Reviews*. 2008;14:179-186.
- Chung C, Burdick JA. Engineering cartilage tissue. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:243-62.
- Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R, Miettinen S, Suuronen R. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38:201-209.
- Lopes TF, Levandowski A, da Fonseca SC, Zielak JC, Leão MP. Stem cells carrier scaffolds for tissue engineering. *Revista Sul-Bras Odontol*. 2016;13: 98-103.
- Aghaloo T, Cowan CM, Zhang X, Freymiller E, Soo C, Wu B, Ting K, Zhang Z. The effect of NELL1 and bone morphogenetic protein-2 on calvarial bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:300-8.
- McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE® Bone Graft). *Int Orthop*. 2007;31:729-34.
- Elsalanty ME, Por YC, Genecov DG, Salyer KE, Wang Q, Barcelo CR, Troxler K, Gendler E, Opperman LA. Recombinant human BMP-2 enhances the effects of materials used for reconstruction of large cranial defects. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:277-85.
- Baumgart R, Hinterwimmer S, Krammer M, Muensterer O, Mutschler W. The bioexpandable prosthesis: a new perspective after resection of malignant bone tumors in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:452-5.
- Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:616-24.
- Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, Caton J. Periodontal regeneration – intrabony defects: A consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 2015;86(2 Suppl):S105-7.
- Inglis S, Christensen D, Wilson DI, Kanczler JM, Oreffo ROC. Human endothelial and foetal femur-derived stem cell co-cultures modulate osteogenesis and angiogenesis. *Stem Cell ResTher*. 2016;7:1-16.
- des Rieux A, Ucar B, Mupendwa BPK, Colau D, Feron O, Carmeliet P, Pr at V. 3D systems delivering VEGF to promote angiogenesis for tissue engineering. *J Control Release*. 2011;150:272-8.
- Dai J, Rabie AB. VEGF: An essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification. *J Dent Res*. 2007;86:937-50.
- Dai J, Rabie AB. Gene therapy to enhance condylar growth using rAAV-VEGF. *Angle Orthod*. 2008;78:89-94.
- Demoor M, Ollitrault D, Gomez-Leduc T, Bouyoucef M, Hervieu M, Fabre H, Lafont J, Denoix JM, Audigi  F, Mallein-Gerin F, Legendre F, Galera P. Cartilage tissue engineering: molecular control of chondrocyte differentiation for proper

- cartilage matrix reconstruction. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840:2414-40.
21. Adler SC, Kent KJ. Enhancing wound healing with growth factors. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2002;10:129-46.
 22. Flock ST, Marchitto KS. Progress towards seamless tissue fusion for wound closure. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38:295-305.
 23. Ding Y, Li G, Zhang X. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on bone formation during mandible distraction osteogenesis in a canine model--a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:2431-9.
 24. Bronoosh P, Tanideh N, Noorafshan A, Andisheh Tadbir A, Aalipanah M, Kamali F, Abbasnia K, Koochi-Hosseiniabadi O. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on healing of mandibular bone defects: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44:277-84.
 25. Findik Y, Baykul T. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on autogenous bone graft healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117:e255-60.
 26. Mobini S, Ayoub A. Bone tissue engineering in the maxillofacial region: the state-of-the-art practice and future prospects. *Regen. Reconstr. Restor*. 2016;1:8-14.
 27. Lai CH, Chen SC, Chiu LH, Yang CB, Tsai YH, Zuo CS, Chang WH, Lai WF. Effects of low-intensity pulsed ultrasound, dexamethasone/TGF- β 1 and/or BMP-2 on the transcriptional expression of genes in human mesenchymal stem cells: Chondrogenic vs. osteogenic differentiation. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36:1022-33.
 28. Wang J, An Y, Li F, Jing D, Guo T, Luo E, Ma C. The effects of pulsed electromagnetic field on the functions of osteoblasts on implant surfaces with different topographies. *Acta Biomater*. 2014;10:975-85.
 29. Gupta K, Singh S, Garg KN. Gene therapy in dentistry: tool of genetic engineering. Revisited. *Arch Oral Biol*. 2015;60:439-46.
 30. Wouter MMT, Van Hout, Aebele BM, Van der Molen. Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2. *Clin Oral Invest*. 2011;15:297-303.
 31. Hutmacher DW, Sittinger M, Risbud MV. Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems. *Trends Biotechnol*. 2004; 22:354-62.
 32. Fang Z, Starly B, Sun W. Computer-aided characterization for effective mechanical properties of porous tissue scaffolds. *Comput Aided Des*. 2005;37:65-72.
 33. Frerich B, Kurtz-Hoffmann J, Lindemann N. Influence of growth hormone on maintenance of capillary-like structures in an in vitro model of stromal vascular tissue--results from morphometric analysis. *Artif Organs*. 2005;29:338-41.
 34. Hokugo A, Sawada Y, Sugimoto K, Fukuda A, Mushimoto K, Morita S, Tabata Y. Preparation of prefabricated vascularized bone graft with neoangiogenesis by combination of autologous tissue and biodegradable materials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35:1034-40.
 35. Payne KFB, Balasundaram I, Deb S, Di Silvio L, Fan KFM. Tissue engineering technology and its possible applications in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52:7-15.
 36. Young S, Athanasiou KA, Mikos AG, Wong ME. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Lanza R, Langer R, Vacanti JP, editors. 3rd ed. Principles of Tissue Engineering, United Kingdom: Academic Press; 2011. p: 1079-1091.
 37. Fraulin FO, Bahoric A, Harrop AR, Hiruki T, Clarke HM. Autotransplantation of epithelial cells in the pig via an aerosol vehicle. *J Burn Care Rehabil*. 1998;19:337-45.
 38. Currie LJ, Martin R, Sharpe JR, James SE. A comparison of keratinocyte cell sprays with and without fibrin glue. *Burns*. 2003;29:677-85.
 39. Wood FM, Kolybaba ML, Allen P. The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn wounds: Eleven years of clinical experience. *Burns*. 2006;32:538-44.
 40. Izumi K, Feinberg SE, Iida A, Yoshizawa M. Intraoral grafting of an ex vivo produced oral mucosa equivalent: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32:188-97.

41. Almela T, Al-Sahaf S, Bolt R, Brook I, Moharamzadeh K. Characterization of multi-layered tissue engineered human alveolar bone and gingival mucosa. *Tissue Eng Part C Methods*. 2018;24:99-107.
42. Nickles K, Ratka-Krüger P, Neukranz E, Raetzke P, Eickholz P. Open flap debridement and guided tissue regeneration after 10 years in infrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2009;36:976-83.
43. Elgali I, Turri A, Xia W, Norlindh B, Johansson A, Dahlin C, Thomsen P, Omar O. Guided bone regeneration using resorbable membrane and different bone substitutes: early histological and molecular events. *Acta Biomater*. 2016;29:409-23.
44. Taboas JM, Maddox RD, Krebsbach PH, Hollister SJ. Indirect solid free form fabrication of local and global porous, biomimetic and composite 3D polymer-ceramic scaffolds. *Biomaterials*. 2003;24:181-94.
45. Hollister SJ, Maddox RD, Taboas JM. Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints. *Biomaterials*. 2002;23:4095-103.
46. Johns DE, Athanasiou KA. Growth factor effects on costal chondrocytes for tissue engineering fibrocartilage. *Cell Tissue Res*. 2008;333:439-47.
47. Johns DE, Wong ME, Athanasiou KA. Clinically relevant cell sources for TMJ disc engineering. *J Dent Res*. 2008;87:548-52.
48. Johns DE, Athanasiou KA. Design characteristics for temporomandibular joint disc tissue engineering: learning from tendon and articular cartilage. *Proc Inst Mech Eng H*. 2007;221:509-26.
49. Greenhalgh DG: Tissue repair in models of diabetes mellitus. A review. *Methods Mol Med*. 2003;78:181-9.
50. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plast Surg*. 2003;30:37-45.

Yazışma Adresi:

Dr. Hümeýra YAZAR
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,
Bişkek Cad. 82. Sokak No: 4 E Blok Emek/Ankara
Tel: 0312 203 43 00/4338 • e-posta: dt.hyazar@gmail.com