

Derleme

## Diş Hekimliğinde Oromaksillofasiyal Bölgeden Alınabilen Mezenkimal Kök Hücreler

*Mesenchymal Stem Cells that can be Taken From the Oromaxillofacial Region in Dentistry*

Sefer Mahmutoğlu<sup>1</sup> , Ayşegül Mendi<sup>2</sup> , Derviş Yılmaz<sup>3</sup> 

### ÖZET

Oromaksillofasiyal bölge mezenkimal kök hücreler için değerli bir kaynak olup, bu bölgede çekilmiş diş soketleri, çekilmiş dişler, yapışık dişeti dokusu, mandibular ve maksillar kemik iliğinden kolaylıkla mezenkimal kök hücre elde edilebilen kemik, kan damarları diş ve sinirlerden oluşan bir kombine kaynaktır. Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler, oromaksillofasiyal doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler ile benzer özellikte olup alveolar kemik ve sinirlerin rejenerasyonu, pulpal hasarların önlenmesi ve hasar görmüş dentoalveolar dokuların rejenerasyonu için biyolojik bir cevap oluşturmaktadır. Ayrıca dişeti kaynaklı mezenkimal kök hücreler immün düzenleyici özellikleri ile klinik uygulamalarda dikkat çekmektedir. Oromaksillofasiyal doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler gelecekte maksillofasiyal defektlerin tedavisi açısından büyük ümitler vadetmektedir. Bu derlemede maksillofasiyal doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin biyolojik ve fonksiyonel özellikleri ile vadettiği gelecek potansiyeli tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mezenkimal kök hücre; Oromaksillofasiyal defektler; Diş kaynaklı mezenkimal kök hücreler; Alveolar kemik rejenerasyonu; Oromaksillofasiyal defekt onarımı

### ABSTRACT

The oromaxillofacial region is a valuable source for mesenchymal stem cells, and it is a combined source of extracted tooth sockets, extracted teeth, attached gingival tissue, bone, blood vessels, teeth and nerves from which mesenchymal stem cells can be easily obtained from mandibular and maxillary bone marrow. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells are similar to oromaxillofacial tissue-derived mesenchymal stem cells and constitute a biological response for regeneration of alveolar bones and nerves, prevention of pulpal injuries, and regeneration of damaged dentoalveolar tissues. In addition, gingival-derived mesenchymal stem cells attract attention in clinical applications with their immunoregulatory properties. Oromaxillofacial tissue-derived mesenchymal stem cells hold great promise for the treatment of maxillofacial defects in the future. In this review, the biological and functional properties of maxillofacial tissue-derived mesenchymal stem cells and their promising future potential are discussed.

**Keywords:** Mesenchymal stem cell; Oromaxillofacial defects; Dental derived mesenchymal stem cells; Alveolar bone regeneration; Oromaxillofacial defect repair

Makale gönderiliş tarihi: 19.09.2021; Yayına kabul tarihi: 09.12.2021

İletişim: Dt. Sefer Mahmutoğlu

Emek Mahallesi 16.Cadde 78/1 Çankaya/ANKARA

E-posta: [sepehr.mhh@gmail.com](mailto:sepehr.mhh@gmail.com)

<sup>1</sup> Dt., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı Çankaya, Ankara/Türkiye

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Bilimler Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Çankaya, Ankara/Türkiye

<sup>3</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı Çankaya, Ankara/Türkiye

## GİRİŞ

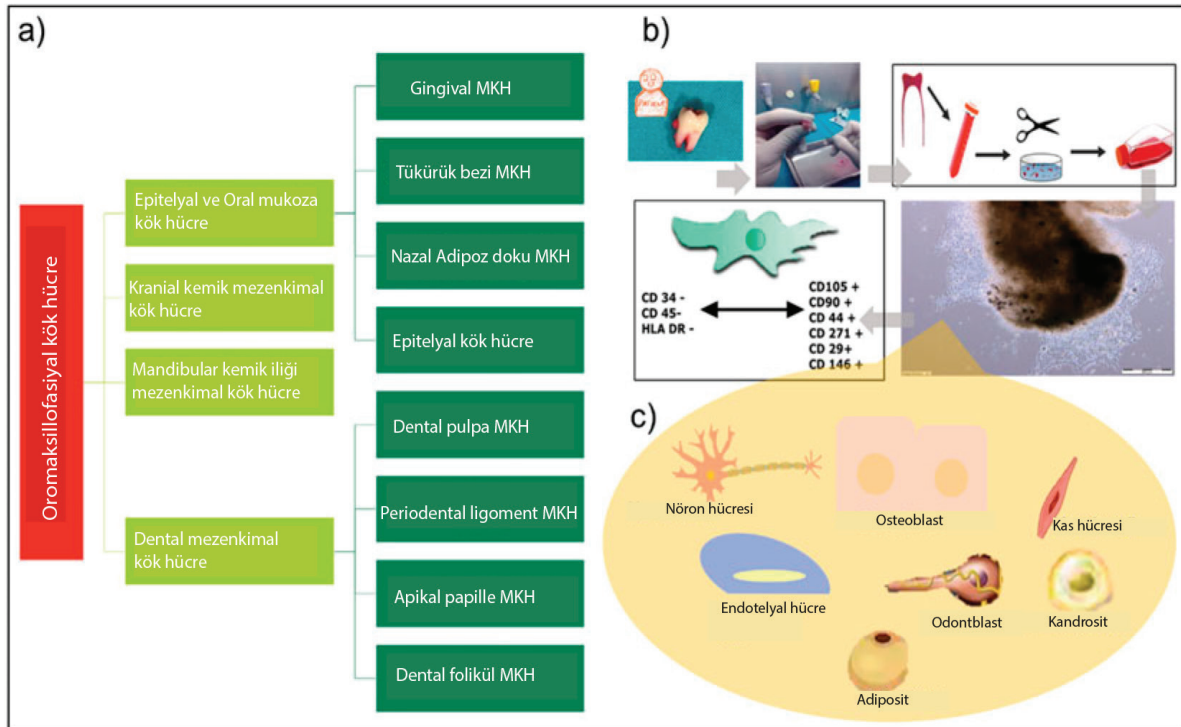
Diş yapıları ve periodonsiyum üzerinde rejenerasyon sağlamak için, klasik doku mühendisliği deneylerinde kök hücreler, doku iskelesi malzemeleri ve ilgili büyüme ve farklılaşma faktörleri kullanılmaktadır. Bugüne kadar, embriyonik kök hücreler, yetişkin somatik kök hücreler (mezenkimal, hematopoetik ve endotelial kök hücreler) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler dahil olmak üzere çeşitli kök hücre tipleri tanımlanmıştır. Bunlardan mezenkimal kök hücreler, yetişkin dokularında kolayca izole edilebilmeleri sayesinde genellikle rejeneratif tıp için umut verici hücre tipleridir.<sup>1</sup> Mezenkimal kök hücreler önce kemik iliğinde fibroblast benzeri hücreler olarak tanımlanmış ve klonal yoğunlukta koloni oluşturan birim fibroblastlarda da (CFU-F'ler) benzer şekilde görülmüşlerdir. Ayrıca mezenkimal kök hücreler kemik, kıkırdak ve yağ gibi farklı mezenkimal dokulara farklılaşma kapasitesine sahiptirler. Bu alandaki devam eden ilerlemelerle birlikte, kemik iliği, yağ dokusu, sinoviyal sıvısı, iskelet kası gibi birçok alternatif mezenkimal kök hücre kaynağı ortaya çıkmıştır.<sup>2,3</sup> Bununla birlikte, oldukça invaziv hücre toplama protokolleri ve önemli donör saha morbiditesi riski alternatif dokuların araştırılmasına yol açmıştır.<sup>4,5</sup> Dental

dokulardaki mezenkimal kök hücreler, daimi diş pulpa kök hücreleri, süt dişi kök hücreleri, periodontal ligament kök hücreleri, apikal papilla kök hücreleri ve üçüncü daimi azı dişlerin dental follikül kök hücrelerini içermektedir.<sup>6</sup>

Bu derleme, oromaksillofasiyal kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin özellikle de dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin tanımlanması, gelişimi ve bazı temel bulguların bir özetini sunmaktadır. Son olarak, bu hücrelerin oromaksillofasiyal rejeneratif tıp için taşıdığı potansiyeli ve bu alanın nasıl ileriye taşınacağına dair bir bakış açısı geliştirmeyi hedeflemektedir.

## AĞIZ VE ÇENE YÜZ DOKUSU KÖK HÜCRELERİ İZOLASYON, TANIMLAMA VE BİYOLOJİ

Oromaksillofasiyal kök hücreler birkaç dokuda bulunmaktadır ve epitelyal ve oral mukozal kök hücreler, kranial kemik kök hücreleri, mandibular kemik iliği kök hücreleri, dental kök hücreler (dental pulpa kök hücreleri (üçüncü molar ve eksfoliyel süt dişleri) diş folikülü kök hücreleri, periodontal ligament kök hücreleri, apikal papilla kök hücreleri) olarak sınıflandırılabilir.<sup>7</sup> (Şekil 1)



**Şekil 1.** (a) Oromaksillofasiyal kök hücre sınıflandırılması. (b) Mandibular kemik iliğinden katı dokular veya kan örnekleri alınır ve eksplant kültür yöntemiyle kültürü yapılır. Oluşan koloniler daha sonra MSC'lerin pozitif ve negatif yüzey belirteçleri için akış sitometresine göre sıralanır. (c) Oromaksillofasiyal kök hücrelerin farklılaşma potansiyelleri.<sup>7</sup>

2000 yılında, yetişkin insan diş kök hücreleri ilk olarak Gronthos ve ark.<sup>8</sup> tarafından tanımlanmış, kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin izolasyonu ve karakterizasyonu için daha önce geliştirilen bir metodolojiyi uygulamışlardır. Kemik iliği hücre süspansiyonlarında CFU-F sayısını belirleyen bir koloni oluşturucu verimlilik analizi kullanılarak, yetişkin insan diş pulpası içinde küçük bir popülasyonun klonojenik olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra, farklı tiplerde dental mezenkimal kök hücre benzeri popülasyonları; kraniyal kemik mezenkimal kök hücreleri, epitelyal ve oral mukozal kök hücreler, dental mezenkimal kök hücreler, enzimatik sindirim ile eksplant kültür yöntemi kullanılarak elde edilmiştir.

Oromaksillofasiyal kökenli mezenkimal kök hücrelerin karakterizasyonu için sıklıkla yine mezenkimal kökenli olan iliak kemik mezenkimal kök hücreleri referans alınır.<sup>9,10</sup> Oromaksillofasiyal kök hücreleri izolasyon çalışmaları, iliak kemik kökenli kök hücrelerin önceki çalışmalarından derinden etkilenmiştir. Oromaksillofasiyal kök hücreler, özellikle dental pulpa kaynaklı olanlar, CD44, CD73, CD105, STRO-1 ve CD146 dahil olmak üzere iliak kemik kök hücrelerine benzer hücre yüzeyi markörleri için pozitifdir, ancak CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79, CD19 ve HLA-DR için negatifdir.<sup>11</sup> Kök hücrelerin klonal alt kümelerini dental pulpadan izole etmek ve saflaştırmak için floresanla aktive edilen hücre ayırma (FACS) ve manyetik olarak aktive edilmiş hücre ayırma (MACS) gibi farklı teknikler test edilmiştir. Bununla birlikte,

mezenkimal kök hücrelerinin saflaştırma (ayırt etme) ihtiyacı vardır çünkü izole edildikleri kemik ilikleri, adipoz veya oromaksillofasiyal dokulardan her biri oldukça heterojen hücre popülasyonlarıdır. Oromaksillofasiyal kök hücrelerin karakterizasyonunda çok sayıda başka yüzey markeri çalışılmıştır.<sup>7,12,13</sup> (Tablo 1)

Dokuların yenilenmesini kolaylaştırmak için kök hücre uygulaması yapılmasında kök hücrelerin uzun vadeli kendini yenilemelerine ve yeni olgun özel hücrelere farklılaşma yeteneklerine dayanılmaktadır.

Uluslararası hücre terapi topluluğu (ISCT), *in vitro* olarak mezenkimal kök hücrelerini tanımlamak için, osteoblastlara, adipositlere ve kondroblastlara farklılaşması gerektiğini önermektedir.<sup>14</sup>

Oromaksillofasiyal kök hücrelerin osteojenik potansiyeli çeşitli çalışmalarda iyi bir şekilde rapor edilmiştir. Osteojenik farklılaşmanın deksametazon, L-askorbik asit ve  $\beta$  gliserofosfat takviyesi ile indüklendiği iyi bilinmektedir.<sup>15-19</sup> Alizarin Red S boyama ve von Kossa boyama, indüksiyondan sonra matris mineralizasyonu ve kalsiyum birikiminin doğrulanmasına izin verir. Ancak, dental pulpa kaynaklı kök hücrelerden farklılaşan hücrelerin osteoblast veya odontoblast olarak değerlendirilmesi gerektiği kuramsal olarak kabul edilmektedir. Farklılaşmayı doğrulamak için, sırasıyla alkalın fosfataz ve dentin sialoprotein gibi kemiğe özgü ve dentine özgü proteinlerin ekspresyonu yapılmalıdır. Ayrıca osteonektin, osteokalsin, osteopontin, osterix ve runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2

**Tablo 1.** Oromaksillofasiyal kök hücrelerden eksprese edilen yüzey markerlerinin özeti<sup>7</sup>

ISCT	Mezenkimal	Stemness	Nöral	Diğerleri
CD73	CD13	OCT ¾	Nestin	CD40
CD90	CD29	SSEA4	B-III tubulin	CD120a
CD105	CD44	NANOG	S 100	CD261
	CD146		Notch 1	CD262
	CD166		CD 271	CD264
			Synaptophysin	CD266
				Integrin aypha-4
				Integrin aypha-6
				Integrin aypha-10
				CD121a
				CD130
				CD213a1
				CD217
				CDw210b

(RUNX2) gibi erken ve geç osteogenez belirteçleri incelenebilir.<sup>18,20-24</sup>

Dental pulpa kaynaklı kök hücreler ve diğer oromaksillofasiyal kök hücreler için adipojenik farklılaşma bildirilmiştir. İnsülin, deksametazon, endometasin ve 3-izobutil-1 metilksantin (IBMX) adipojenik farklılaşmayı indüklemek için kullanılmaktadır ve adiposit damlacıkları Oil Red O ile boyanmaktadır.<sup>25</sup> Oromaksillofasiyal kök hücreler, özellikle de dental pulpa kaynaklılar için peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör  $\gamma$ , glikoz taşıyıcı tip 4, yağ asidi bağlayıcı protein 4 ve lipoprotein lipaz gibi çeşitli belirteçler gösterilmiştir. Bununla birlikte, adipojenik farklılaşmanın gücü, iliak kemik kök hücreleri kadar güçlü değildir.<sup>8,15,26</sup> Adipojenik farklılaşmadan farklı olarak, kondrojenik farklılaşma potansiyeli dental pulpa kök hücrelerinde daha yüksektir. Kondrojenik bir soy fenotipine ITS (insülin, transferrin ve selenyum), deksametazon, L-askorbik asit, L-prolin ve sodyum piruvat dahil olmak üzere birkaç bileşik aracılık eder.<sup>27,28</sup>

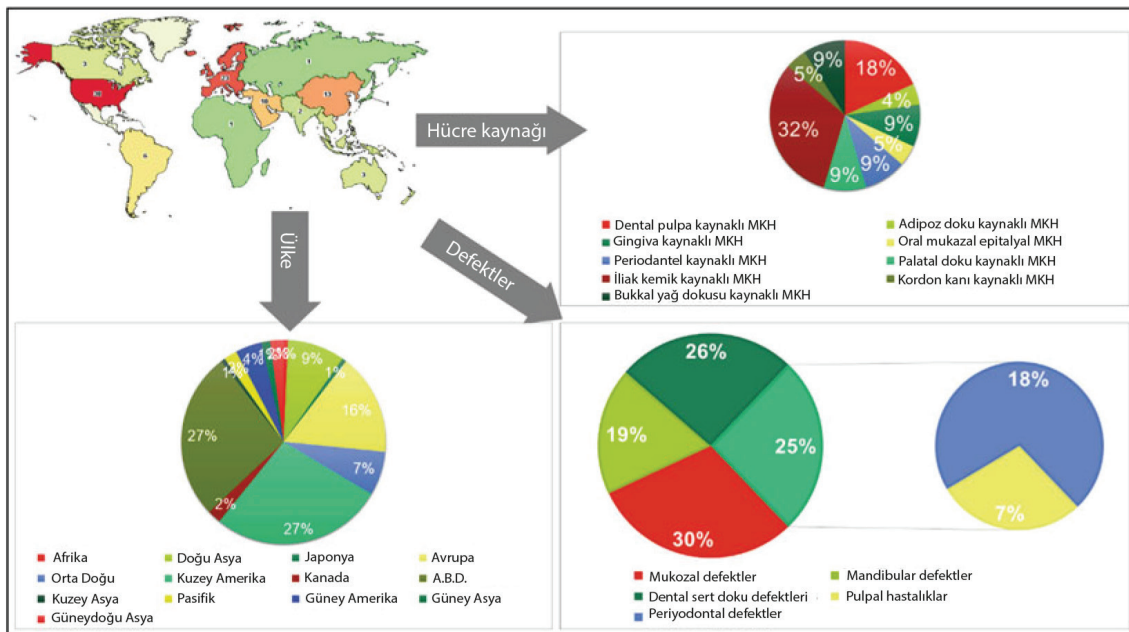
Çalışmalar oromaksillofasiyal kök hücrelerin iliak kök hücrelerle kıyaslandığında fonksiyonel ve fenotip farklılıklara sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Akintoye ve ark. , aynı bireyin mandibular kemik kök hücrelerinin iliak krestinkilere kıyasla daha fazla proliferasyon ve osteojenik farklılaşma kabiliyetinin gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>29</sup> Aslında, orofasiyal kaynaklı kök

hücrelerin adipojenik potansiyeli, iliak kök hücrelerin potansiyelinden daha düşüktür.<sup>15,26</sup> İliak kök hücrelerin aksine, oromaksillofasiyal kök hücreler osteojenik dokulardan ziyade odontojenik dokulara farklılaşmaya daha karardır.

Oromaksillofasiyal dokuların kök hücre popülasyonları arasındaki ayrıntılı ilişki hala belirsizdir. Başlangıçta, diş ve orofasiyal dokuların osteojenik dokular gibi sürekli yeniden şekillenmeye uğramayan özel dokular olması nedeniyle, oromaksillofasiyal dokulardan türetilen mezenkimal kök hücrelerin farklılaşma potansiyellerinde insan iliak kemik kök hücrelerine göre daha kararlı veya kısıtlı olabileceği hipotezi öne sürüldü. Dental, oral mukozadan türetilen mezenkimal kök hücrelerinin özelliklerini iliak kemik kök hücreleri ile karşılaştıran birçok çalışma vardır ve veriler oromaksillofasiyal kök hücrelerin çoklu farklılaşma kapasitesini doğrulamıştır.<sup>30-34</sup>

## OROMAKSİLLOFASİYEL KÖK HÜCRE KLİNİK DENEYLERİ VE IN VIVO REJENERASYON ÇALIŞMALARI

Kök hücre tedavisi, diş hekimliğinde ve oromaksillofasiyal rehabilitasyonda umut verici bir alternatif haline gelmiştir.<sup>35,36</sup> Rejeneratif diş hekimliği, hasarlı diş dokularını yenilemeyi ve diş morfolojisini ve fonksiyonlarını yeniden kazanmayı amaçlamaktadır (Şekil 1). Ağız hastalıkları ve kök hücreler ile ilişkili çok sayıda klinik araştırma bulunmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. 2018 için oral hastalık ve mezenkimal kök hücre anahtar kelimeleri ile yapılan klinik araştırmalar.<sup>7</sup>

Klinik çalışmalarda kullanılan kök hücreler, iliak kemik iliği kök hücreleri, dental pulpa kök hücreleri, periodontal ligament, bukkal yağ, kordon kanı, oral mukozal epitel kök hücrelerini kapsamaktadır.<sup>7</sup>

Diş hekimliğinde doğal ve fonksiyonel etki gösterecek şekilde tasarlanmış iskelelerde kök hücrelerle başarılı bir rejenerasyon elde etmek, oral ve maksillofasiyal rejenerasyonu hızlandırabilir.<sup>37,38</sup> Toplam 44 klinik araştırma arasında, iskeleler kullanılarak yapılan 12 vakanın ağız hastalıkları ve oral kök hücreler ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>7</sup> Bu vakalardan sekizi, kraniyofasiyal anormallik, mandibula kırıkları, kemik atrofisi, yarık damak, maksiller kist ve dişsiz alveolar kemik kaybı gibi kemik hastalıklarının tedavisini içermektedir. BioOss iskeleleri ve ticari olarak temin edilebilen kollajen iskeleleri periodontal ligament kök hücrelerini ve iliak kemik kök hücrelerini tutmak için kullanılır.<sup>39</sup>

Aynı zamanda klinik araştırmaların takip sonuçlarının bildirilmesi önemlidir. Manimaran ve ark.<sup>40</sup> kök hücre tedavisi kullanarak ameloblastoma tümörü nüksü olmaksızın kemik rejenerasyonunu bildirmişlerdir. Ameloblastoma, lokal olarak agresif seyreden iyi huylu bir odontojenik tümördür. Ameloblastomlu 14 yaşındaki bir erkek hasta, otolog dental pulpa kök hücreleri ve stromal vasküler fraksiyon (SVF) ile tedavi edilmiştir ve kemik rejenerasyonu kanıtı gözlenmiştir. Ameliyat günü, SVF bukkal yağ pedinden işlenmiştir ve trombositten zengin fibrin (PRF) hastanın periferik kanından hazırlanmıştır. Postoperatif panoramik radyograf ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramada 10. aydan sonra artmış kemik oluşumu bildirilmiştir. Çalışma, 1,5 yıllık takip ile bir ameloblastomun rezeksiyonunun bıraktığı bir mandibular defektin rejenerasyonu için otolog dental pulpa kök hücreleri ve bukkal yağ SVF pedi kombinasyonu kullanılarak bu vakaları yönetmek için yenilikçi bir yaklaşım göstermiştir.

D'aquino ve ark.<sup>41</sup> mandibuladaki 20 yaş diş çekimi sonrası çekim soketlerini kollajen sünger veya diş pulpası kaynaklı mezenkimal kök hücreler ekilen kollajen sünger ile tedavi ettikleri vakalarında kök hücre ilave edilen kollajen sünger ile tedavi edilen bölgelerde daha fazla mineralize doku olduğunu bildirmişlerdir.

Kemik defektlerinin başarılı bir şekilde yeniden yapılandırılması, kraniyofasiyal cerrahide zor bir süreçtir.

Tedavideki altın standart, tek başına veya diğer otolog biyomateryaller ile kombinasyon halinde otojen kemik kullanımından oluşur.<sup>42,43</sup> Yamada ve ark.<sup>44</sup> çeşitli kök hücrelerle önemli bir kemik defektinde kemik rejenerasyonunu değerlendirdiği çalışmasında, kök hücreleri trombositten zengin plazma kullanılarak bir allogreft olarak bir ana köpek mandibulasına aşılanmıştır. Başlangıçta, hücreler bir yavru ve ebeveyn melez köpek mandibula bölgesinden ve kemik iliğinden (köpek mezenkimal kök hücreleri); ana dişlerden (köpek diş pulpa kök hücreleri) ve yavru köpek süt dişlerinden izole edilmiştir. 4 hafta sonra, bir trefin çubuğu ile mandibulanın her iki tarafında kemik defektleri hazırlanmıştır ve bu defektlere greft materyalleri implante edilmiştir. Elde ettikleri sonuçlarda, plazma ile birlikte süt dişlerinden, diş pulpasından ve kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin kemik oluşturma kabiliyetine sahip olduğunu ve diş kaynaklı kök hücrelerin kemik oluşumunun bir çocuk ile ebeveyn arasında bir greft oluşturma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. Bu prelinik çalışma, klinik ortopedide kök hücre tedavisi ve oral maksillofasiyal rekonstrüksiyon açısından umut verici olmuştur.

İlaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu tedavisinde kök hücre uygulamasının kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.<sup>45</sup> Matsuuara ve ark.<sup>46</sup> fareler üzerindeki yaptıkları bir çalışmada sağlıklı fareler ve zolendronik asit ve deksametazon kullanarak ilaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu modeli oluşturdukları hasta fareler arasında kemik iliğinden elde ettikleri mezenkimal kök hücrelerin farklılaşma özelliklerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre hasta farelerden elde ettikleri kök hücrelerin farklılaşma yeteneğinin sağlıklı farelere oranla daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada ayrıca bu iki fare grubundan elde edilen mezenkimal kök hücrelerin hastalıklı farelerde görülen osteonekrozların tedavisindeki etkinliğine bakmışlardır. Her iki gruptan elde edilen mezenkimal kök hücrelerin tedavide başarılı olduğu ancak sağlıklı farelerden alınan mezenkimal kök hücrelerle tedavi edilen farelerde daha yüksek oranda başarı oranı bulmuşlardır. Cella ve ark.<sup>47</sup> sunmuş oldukları bir vaka raporunda ilaçlara bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozunun tedavisinde mezenkimal kök hücreleri kullanmışlardır. Alendronat ve pamidronat tedavisine bağlı evre 3 aşamasında olan 75 yaşındaki bir hastada posterior süperior iliak kemikten aldıkları mezenkimal kök



hücreleri nekrotize kemiği kürete ettikten sonra trombositin zengin plazma ile birlikte nekroz sahasına koyup bölgeyi primer olarak sütüre etmişlerdir. 30 aylık takip sonrası hastalık bulgularının hiçbiri gözlenmeksizin tam bir iyileşmeyi sağlamışlardır.

Voss ve ark.<sup>48</sup> ise sunmuş oldukları vaka serilerinde kliniklerine başvuran 6 hastada kemik iliğinden elde ettikleri mezenkimal kök hücrelerin çene kemiği osteonekrozunun tedavisindeki rolünü araştırmışlardır. Hastalarında 12-54 aylık takip sürelerinde radyolojik ve klinik olarak tam bir iyileşme gözlemişlerdir.

Dudak damak yarığı, orofasiyel bölgede en sık görülen doğumsal anomalidir. Otojen iliak kemik grefti, genel olarak, alveolar yarıktaki kemik defektini kapatmak için de kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu tür iliak kemik grefti alımları hastalarda önemli cerrahi işlemler gerektirir ve olumsuz psikolojik etkileri de beraberinde getirir. Nakajima ve ark.<sup>49</sup> insan dental pulpa kaynaklı kök hücreler ve iliak kemik kök hücreleri ile eksfoliyate süt dişlerinden elde edilen kök hücrelerin kıyaslandığı çalışmalarında eksfoliyate süt dişi kök hücrelerinin kemik rejenerasyonunun doğasını aydınlatmışlardır. Pulpa dokularından ve kemik iliğinden türetilen kök hücreler, immün sistemi baskılanmış farelerin kafa kubbesinde 4 mm çapında oluşturulan yapay kemik defektinde kemik rejenerasyonunda kullanılmak üzere iskele olarak polilaktik-koglikolik asit bariyer membranı ile transplante edilmiştir. Mikro BT analizine göre, kemik defektinde eksfoliyate süt dişi kök hücreleri ile kemik rejenerasyonunun derecesinin, transplantasyondan 12 hafta sonra dental pulpa ve iliak kemik kök hücreleri ile neredeyse eşdeğer olduğunu bulmuşlardır. Eksfoliyate süt dişleri, daha az cerrahi işlem gerektirmesi ve kemik rejenerasyon yeteneği ile alveolar yarık rekonstrüksiyonu en iyi hücre kaynağı adaylarından biri olarak belirtilmiştir.

Sjögren sendromu (SS), tükürük bezlerinde otoimmün aktivasyon ve işlev kaybı ile karakterizedir. Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) süper ailesinin bir üyesi olan kemik morfogenetik protein 6'nın (BMP-6), SS hastalarında yüksek oranda ekspresye edildiği bildirilmiştir. BMP-6'nın SS'deki rolünü araştırmak için Xu ve ark.<sup>50</sup> tükürük bezi kaynaklı mezenkimal kök hücrelerini BMP-6 ile tedavi etmiştir. BMP-6'nın, Prostaglandin E2 sentezini DNA bağlayıcı protein inhibitörü-1 yoluyla downregulating ederek

normal tükürük bezi kök hücrelerinin immünomodülatör özelliklerini bozabileceğini buldular. BMP-6'nın nötralize edilmesi, tükürük bezi kaynaklı kök hücrelerin immüno-düzenleyici fonksiyonunu *in vitro* olarak önemli ölçüde eski haline getirebilir ve *in vivo* SS hastalığı aktivitesini geciktirebilir. BMP-6'nın yalnızca tükürük bezindeki epitel hücrelerinin salgılama işlevini etkilemediğini, aynı zamanda SS'deki otoimmün yansımayı tetikleyebilen veya artırabilen tükürük bezi kök hücrelerinin immünomodülatör özelliklerini de etkilediğini gördüler.

## DENTAL KÖK HÜCRE BANKACILIĞI

İyi üretim yöntemlerine (GMP) göre işletilen bir tesiste hastaların süt ve yirmi yaş dişlerinden veya oromaksillofasiyal dokulardan elde edilen kök hücrelerin elde edilmesi, kullanılması ve depolanması sürecine diş kök hücre bankacılığı olarak tanımlanmaktadır.<sup>51</sup> Rejeneratif tedavilerde dental kök hücre bankacılığını kapsamlı bir şekilde uygulamak için, *in vitro/in vivo* çalışmalardan ve klinik çalışmalardan güvenilir verilerin elde edilmesi önemlidir.

Klinikte başarılı otolog diş nakli yapılmasına rağmen (<http://www.teethbank.jp/>), kök hücre bankacılığının kullanıldığı kök hücre temelli doku mühendisliği tedavileri henüz bildirilmemiştir. Bu nedenle diş hekimliğinde kök hücre bankacılığı dikkatle ve multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Buna ek olarak, bankacılık sistemi için mevzuatların takip edilmesi gereklidir. Bankacılıkta kriyoprezervasyona tabi tutulan hücrelerin ve dokuların transplantasyonda ileride kullanılmak üzere yüksek canlılıkta ve fonksiyonelliklerini koruyacak şekilde tutulup tutulmadığını belirlemek için kontrol prosedürleri oluşturulmalı ve denetimler yapılmalıdır.<sup>52</sup> Bununla birlikte, doku kriyoprezervasyonu ve oromaksillofasiyal doku elde etmek için optimal yöntemler büyük ölçüde standardize edilmemiştir. Ducret ve ark.<sup>4</sup> iyi üretim uygulamaları ile uyumlu bir yaklaşım elde etmek için dental pulpa kaynaklı kök hücreler için bir protokol önermişlerdir. Protokole göre diş seçimi, hücre stresi, mikrobiyal kontaminasyon için belirlenmiş bir kural yoktur. Hücre stresi hücre kaderini, hücre farklılaşmasını ve hücre fenotipini değiştirdiğinden, diş çekimi ve ameliyat sonrası kurallarına uygulanan prosedür standardize edilmelidir. Tabii ki, serum üretiminin değişkenliği ve vericinin oral florası tartışılmalıdır.

## SONUÇ

Giderek artan kanıtlar, ağız ve çene-yüz bölgesinin zengin bir yetişkin kök hücre kaynağı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, diş hekimleri diş tedavileri sırasında kök hücre elde etme olasılığının farkına varmalıdır.

Bu dokuların klinikte sıklıkla tıbbi atık olarak atıldığı ve bu nedenle bulunabilirlikleri nedeniyle kök hücreler için özellikle çekici bir kaynak sunduğuna dikkat edilmelidir. Bu nedenle birçok araştırma grubu, çeşitli biyolojik olayları aydınlatmak ve potansiyel klinik uygulamaları oluşturmak için dental kök hücreleri kullanmıştır. Bu kök hücrelerin heterojenik yapıları nedeniyle beklenmedik klinik sonuçları önlemek için etkili bir şekilde sınıflandırılması ve saflaştırılması gerekmektedir.

Daha fazla bilimsel kanıt elde etmek için, uzun takipli klinik randomize kontrollü araştırmalar gibi daha fazla çalışma yapılmalıdır. Ayrıca, kök hücre temelli kemik rejenerasyonu için daha etkili klinik stratejiler yapılandırabilmek için son derece önemli olan kemik rejenerasyonu sırasında hem verici hem de alıcı taraftaki biyolojik süreçlerin tam olarak anlaşılması gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Ghieh F, Jurjus R, Ibrahim A, Geagea AG, Daouk H, El Baba B, et al. The use of stem cells in burn wound healing: a review. *Biomed Res Int* 2015;2015:1-9.
2. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-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(4):315-317.
3. An Y, Wei W, Jing H, Ming L, Liu S, Jin Y. Bone marrow mesenchymal stem cell aggregate: an optimal cell therapy for full-layercutaneous wound vascularization and regeneration. *Sci Rep* 2015;5(1):17036.
4. Ducret M, Fabre H, Degoul O, Atzeni G, McGuckin C, Forraz N, et al. Manufacturing of dental pulp cell-based products from human third molars: current strategies and future investigations. *Front Physiol* 2015;6(213):1-8.
5. Kang C-M, Kim H, Song JS, Choi B-J, Kim S-O, Jung H-S, et al. Genetic comparison of stemness of human umbilical cord and dental pulp. *Stem Cells Int* 2016;2016:1-12.
6. Huang YH, Yang JC, Wang CW, Lee SY. Dental stem cells and tooth banking for regenerative medicine. *J Exp Clin Med* 2010;2(3):111-117.

7. Mendi A, Ulutürk H, Ataç MS, Yılmaz D. Stem cells fort he oromaxillofacial area: could they be a promising source for regeneration in dentistry? *Adv Exp Med Biol – Cell Biology and Translational Medicine* 2018;1144:101-121.
8. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Gehron Robey P, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97(25):13625-13630.
9. Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* 2010;466:829-834.
10. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, Di Cesare S, Piersanti S, Saggio I, et al. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell* 2007;131:324-336.
11. Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res* 2009;88:792-806.
12. Niehage C, Karbanová J, Steenblock C, Corbeil D, Hoflack B. Cell surface proteome of dental pulp stem cells identified by label-free mass spectrometry. *PLoS One* 2016;11(8):e0159824.
13. Werle SB, Lindemann D, Steffens D, Demarco FF, de Araujo FB, Pranke P, et al. Carious deciduous teeth are a potential source for dental pulp stem cells. *Clin Oral Investig* 2016;20(1):75-81.
14. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-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(4):315-317.
15. Mendi A, Gökcinar Yağcı B, Kiziloğlu M, Sarac N, Ugur A, Yılmaz D, et al. The effects of syzygium aromaticum, cinnamomum zeylanicum, and salvia triloba extracts on proliferation and differentiation of dental pulp stem cells. *J Appl Oral Sci* 2017;25(5):515-522.
16. Atari M, Caballé-Serrano J, Gil-Recio C, Giner-Delgado C, Martínez-Sarrà E, García-Fernández DA, et al. The enhancement of osteogenesis through the use of dental pulp pluripotent stem cells in 3D. *Bone* 2012;50(4):930-941.
17. Teti G, Salvatore V, Focaroli S, Durante S, Mazzotti A, Dicarolo M, et al. In vitro osteogenic and odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells seeded on carboxymethyl cellulose-hydroxyapatite hybrid hydrogel. *Front Physiol* 2015;6(297):1-10.
18. Goto N, Fujimoto K, Fujii S, Ida-Yonemochi H, Ohshima H, Kawamoto T, et al. Role of MSX1 in osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *Stem Cells Int* 2016;2016:1-13.
19. Bhuptani RS, Patravale VB. Porous microscaffolds for 3D culture of dental pulp mesenchymal stem cells. *Int J Pharm* 2016;515(1-2):555-564.
20. Grottkau BE, Purudappa PP, Lin Y. Multilineage differentiation of dental pulp stem cells from green fluorescent protein transgenic mice. *Int J Oral Sci* 2010;2:21-27.

21. Ferro F, Spelat R, Beltrami AP, Cesselli D, Curcio F. Isolation and characterization of human dental pulp derived stem cells by using media containing low human serum percentage as clinical grade substitutes for bovine serum. *PLoS One* 2012;7(11):e48945.
22. Cha Y, Jeon M, Lee H-S, Kim S, Kim S-O, Lee J-H, et al. Effects of in vitro osteogenic induction on in vivo tissue regeneration by dental pulp and periodontal ligament stem cells. *J Endod* 2015;41:1462–1468.
23. Ajlan SA, Ashri NY, Aldahmash AM, Alnbaheen MS. Osteogenic differentiation of dental pulp stem cells under the influence of three different materials. *BMC Oral Health* 2015;15(1):132.
24. Alraies A, Alaidaroos NYA, Waddington RJ, Moseley R, Sloan AJ. Variation in human dental pulp stem cell ageing profiles reflect contrasting proliferative and regenerative capabilities. *BMC Cell Biol* 2017;18(1):12.
25. 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(5411):143–147.
26. Mendi A, Gökçinar Yagci B, Sarac N, Kiziloglu M, Ugur A, Uçkan D, et al. Niche differs the effects of *Hypericum perforatum* L. on the dental pulp and bone marrow-derived mesenchymal stem cells proliferation, osteogenic differentiation, and inflammatory response. *Cells Tissues Organs* 2018;205:208–216.
27. Nemeth CL, Janebodin K, Yuan AE, Dennis JE, Reyes M, Kim D-H. Enhanced chondrogenic differentiation of dental pulp stem cells using nanopatterned PEG-GelMA-HA hydrogels. *Tissue Eng Part A* 2014;20:2817–2829.
28. Jang J-H, Lee H-W, Cho KM, Shin H-W, Kang MK, Park SH, et al. In vitro characterization of human dental pulp stem cells isolated by three different methods. *Restor Dent Endod* 2016;41(4):283–295.
29. Akintoye SO, Lam T, Shi S, Brahim J, Collins MT, Robey PG. Skeletal site-specific characterization of orofacial and iliac crest human bone marrow stromal cells in same individuals. *Bone* 2006;38(6):758–768.
30. Carinci F, Piattelli A, Guida L, Perrotti V, Laino G, Oliva A, et al. Effects of Emdogain on osteoblast gene expression. *Oral Dis* 2006;12(3):329–342.
31. Wang Z, Pan J, Wright JT, Bencharit S, Zhang S, Everett ET, et al. Putative stem cells in human dental pulp with irreversible pulpitis: an exploratory study. *J Endod* 2010;36(5):820–825.
32. Moshaverinia A, Chen C, Akiyama K, Ansari S, Xu X, Chee WW, et al. Alginate hydrogel as a promising scaffold for dental-derived stem cells: an in vitro study. *J Mater Sci Mater Med* 2012;23(12):3041–3051.
33. Moshaverinia A, Chen C, Akiyama K, Xu X, Chee WW, Schrickler SR, et al. Encapsulated dental-derived mesenchymal stem cells in an injectable and biodegradable scaffold for applications in bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A* 2013;101(11):3285–3294.
34. Moshaverinia A, Chen C, Xu X, Akiyama K, Ansari S, Zadeh HH, et al. Bone regeneration potential of stem cells derived from periodontal ligament or gingival tissue sources encapsulated in RGD-modified alginate scaffold. *Tissue Eng Part A* 2014;20(3–4):611–621.
35. Rada C, Jarvis JM, Milstein C. AID-GFP chimeric protein increases hypermutation of Ig genes with no evidence of nuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(10):7003–7008.
36. Caton J, Bostanci N, Remboutsika E, De Bari C, Mitsiadis TA. Future dentistry: cell therapy meets tooth and periodontal repair and regeneration. *J Cell Mol Med* 2011;15(5):1054–1065.
37. Mitsiadis TA, Woloszyk A, Jimenez-Rojo L. Nanodentistry: combining nanostructured materials and stem cells for dental tissue regeneration. *Nanomed* 2012;7:1743–1753.
38. Hayashi Y, Murakami M, Kawamura R, Ishizaka R, Fukuta O, Nakashima M. CXCL14 and MCP1 are potent trophic factors associated with cell migration and angiogenesis leading to higher regenerative potential of dental pulp side population cells. *Stem Cell Res Ther* 2015;6(1):111.
39. Baba S, Yamada Y. Phase I/II trial of autologous bone marrow stem cell transplantation with a three-dimensional woven-fabric scaffold for periodontitis. *Stem Cells Int* 2016;2016:6205910.
40. Manimaran K, Sharma R, Sankaranarayanan S, Perumal SM. Regeneration of mandibular ameloblastoma defect with the help of autologous dental pulp stem cells and buccal pad of fat stromal vascular fraction. *Ann Maxillofac Surg* 2016;6:97–100.
41. D'Aquino R, De Rosa A, Laino G, Caruso F, Guida L, Rullo R, et al. Human dental pulp stem cells: from biology to clinical applications. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009;312(5):408–415.
42. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529–535.
43. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91:4–15.
44. Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Ueda M, Nagasaka T. Promising cell based therapy for bone regeneration using stem cells from deciduous teeth, dental pulp, and bone marrow. *Cell Transplant* 2011;20:100313.
45. Sahin O. Stem cell therapies in treatment of the medication related osteonecrosis of the jaw. *Dent&Med J-R.* 2020; 2(3):127-137.
46. Matsuura Y, Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Kondo R, Takahashi A, et al. Therapeutic interactions between mesenchymal stem cell for healing medication related osteonecrosis of the jaw. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):119.
47. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med* 2011;7(1):16.
48. Voss PJ, Matsumoto A, Alvarado E, Schmelzeisen R,



Duttenhöfer F, Poxleitner P. Treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw with necrosectomy and autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Odontology*, 2017;105:484-493.

**49.** Nakajima K, Kunitatsu R, Ando K, Ando T, Hayashi Y, Kihara T, et al. Comparison of the bone regeneration ability between stem cells from human exfoliated deciduous teeth, human dental pulp stem cells and human bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;11(497):876–882.

**50.** Xu J, Su Y, Hu L, Caşn A, Gu Y, Liu B, et al. Effect of bone morphogenetic protein 6 on immunomodulatory functions of salivary gland derived mesenchymal stem cells in Sjogren's syndrome. *Stem Cells Dev* 2018;15(27):1540–1548.

**51.** Arora V, Arora P, Munshi AK. Banking stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): saving for the future. *J Clin Pediatr Dent* 2009;33:289–294.

**52.** Mazur P. Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am J Phys* 1984;247:125–142