Derleme/*Review*

Ege Journal of Medicine / *Ege Tıp Dergisi* 2026; 65 (3):627-637

İmplant destekli protetik rehabilitasyonda peri-implant doku rejenerasyonu: Kök hücre temelli yaklaşımlar ve güncel kanıtlar

Peri-implant tissue regeneration in implant-supported prosthetic rehabilitation: Stem cell-based approaches and current evidence

Oğuz Alp Köse[1] Rana Bilici Köse[2]

[1]Denizli Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Protetik Diş Tedavisi, Denizli-Türkiye

[2]Çocuk Diş Hekimliği Bağımsız Araştırmacı, Denizli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derlemenin amacı, implant destekli protetik rehabilitasyon bağlamında peri-implant sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda kök hücre temelli yaklaşımların biyolojik temelini, güncel kanıtlarını, klinik potansiyelini ve uygulamaya geçişteki sınırlılıklarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: PubMed/MEDLINE, Scopus ve Web of Science veri tabanları kullanılarak rejeneratif implantoloji alanında sistematik derlemeler, meta-analizler, klinik çalışmalar ve yüksek kaliteli preklinik çalışmalar öncelikli olmak üzere kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Mezenkimal kök/stromal hücreler başta olmak üzere kemik iliği, adipoz doku ve dental kaynaklı kök hücreler; osseointegrasyon, peri-implant kemik defektleri ve yumuşak doku rejenerasyonu bağlamında araştırılmaktadır. Mevcut çalışmalar, kök hücrelerin scaffold ve greft materyalleriyle kombinasyonunun yeni kemik oluşumu ve kemik-implant temasını destekleyebildiğini göstermektedir. Peri-implant yumuşak doku rejenerasyonuna ilişkin klinik kanıtlar daha sınırlı olup mevcut veriler ağırlıklı olarak preklinik düzeydedir. Hücresiz stratejiler ve ekstraselüler veziküller gelecek vaat eden araştırma alanları olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç: Kök hücre temelli yaklaşımlar, peri-implant doku rejenerasyonunda biyolojik destek sağlayabilecek gelişmekte olan translasyonel stratejiler olarak değerlendirilmelidir; klinik rutine geçiş için randomize kontrollü çalışmalar, uzun dönem takip verileri ve standartlaştırılmış protokollere ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Kök hücreler, diş implantı, kemik rejenerasyonu.

ABSTRACT

Aim: *This review evaluated the biological basis, current evidence, clinical potential, and translational limitations of stem cell-based approaches for peri-implant hard and soft tissue regeneration in the context of implant-supported prosthodontic rehabilitation.*

Materials and Methods: *A comprehensive literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, prioritizing systematic reviews, meta-analyses, clinical trials, and high-quality preclinical studies in regenerative implantology.*

Results: *Mesenchymal stromal/stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, and dental sources have been investigated for osseointegration, peri-implant bone defect healing, and soft tissue regeneration. Predominantly preclinical evidence suggests that stem cell-scaffold combinations promote new bone formation and bone-to-implant contact.*

Corresponding author: Oğuz Alp Köse
Denizli Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Protetik Diş Tedavisi, Denizli-Türkiye
E-mail: *koseoguzalp@gmail.com*
Application date: 06.06.2026 Accepted: 03.07.2026

Clinical evidence for peri-implant soft tissue regeneration remains limited. Cell-free strategies and extracellular vesicles represent emerging areas of considerable promise.

Conclusions: *Stem cell-based approaches should be considered as developing translational strategies providing biological augmentation for peri-implant tissue regeneration, rather than replacements for current standard treatments. Randomized controlled clinical trials, long-term follow-up data, and standardized protocols are required for clinical translation.*

Keywords: *Stem cells, dental implants, bone regeneration*

1. GİRİŞ

Dental implantlar, kısmi veya tam diş eksikliklerinin rehabilitasyonunda öngörülebilir ve yaygın kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte implant destekli protetik rehabilitasyonun uzun dönem başarısı yalnızca implantın primer stabilitesi veya protetik üst yapının mekanik özellikleriyle açıklanamaz. Osseointegrasyonun sağlanması ve sürdürülmesi, peri-implant kemik metabolizması, marjinal kemik stabilitesi ve implant çevresi dokuların biyolojik yanıtı ile yakından ilişkilidir. Güncel literatürde, implant yüzey özellikleri, biyomateryal etkileşimleri, inflamatuvar yanıt ve hücresel sinyal yolaklarının osseointegrasyon sürecinde belirleyici rol oynadığı vurgulanmaktadır (1,2). Bu nedenle implantolojide tedavi başarısı, yalnızca implantın kemik içinde stabil kalmasıyla değil, implant çevresi sert ve yumuşak dokuların uzun dönem biyolojik bütünlüğünün korunmasıyla değerlendirilmektedir.

Peri-implant yumuşak dokular, implant çevresinde mikrobiyal penetrasyonu sınırlayan ve peri-implant dokuların stabilitesine katkı sağlayan biyolojik bir bariyer oluşturur. Bu bariyerin kalitesi; keratinize mukoza genişliği, yumuşak doku kalınlığı, bağ dokusu organizasyonu, epitelyal bağlantı ve transmukozal implant/abutment yüzeyiyle olan ilişki tarafından etkilenmektedir. Son yıllarda yayımlanan sistematik derleme ve meta-analizler, yeterli keratinize mukoza varlığının daha düşük plak birikimi, daha iyi yumuşak doku parametreleri ve peri-implant sağlıkla ilişkili olabileceğini göstermektedir (3,4). Bununla birlikte peri-implant yumuşak dokuların doğal diş çevresi periodontal dokulardan yapısal ve biyolojik olarak farklı olması, implant çevresinde etkili bir yumuşak doku sızdırmazlığının sağlanmasını klinik açıdan daha önemli hale getirmektedir (5).

Bu biyolojik gereksinimler, implant çevresi sert ve yumuşak dokuların rejenerasyonunu destekleyebilecek yeni tedavi stratejilerine ilgiyi artırmıştır. Geleneksel rejeneratif yaklaşımlar greft materyalleri, membranlar, büyüme faktörleri ve implant yüzey modifikasyonları üzerine odaklanırken, kök hücre temelli stratejiler osteojenik farklılaşma, anjiyogenez, immünomodülasyon ve yara iyileşmesini destekleme potansiyeli nedeniyle araştırılmaktadır. Kök hücrelerin dental implant osseointegrasyonunu artırmadaki rolünü değerlendiren sistematik derlemeler ve preklinik çalışmalar, bu yaklaşımların özellikle yeni kemik oluşumu ve kemik-implant teması (bone-to-implant contact, BIC) üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini bildirmektedir (6,7). Ancak mevcut kanıtların önemli bir kısmı in vitro veya hayvan çalışmalarına dayandığından, kök hücre temelli uygulamalar günümüzde standart klinik tedavilerin yerine geçen yöntemler olarak değil, implant çevresi doku rejenerasyonunu destekleyebilecek translasyonel biyolojik stratejiler olarak değerlendirilmelidir.

Bu derlemenin amacı, implant çevresi sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda kök hücre temelli yaklaşımların biyolojik temelini, güncel kanıtlarını, klinik potansiyelini ve klinik uygulamaya geçişteki sınırlılıklarını değerlendirmektir.

2. PERİ-İMPLANT DOKU BİYOLOJİSİ

Osseointegrasyon, dental implantların fonksiyonel yükler altında uzun dönem stabilitesini sağlayan temel biyolojik süreçtir. Bu süreç, implant yüzeyi ile çevre kemik dokusu arasında doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantının kurulmasını içerir; ancak statik bir olay değil, erken yara iyileşmesi, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, anjiyogenez, osteoblastik aktivite ve devam eden kemik remodelingi ile ilişkili dinamik bir süreçtir (1,2). İmplant yüzey özellikleri, mikro/nano-topografi, yüzey kimyası ve lokal biyolojik çevre; hücre adezyonu, proliferasyon, osteojenik farklılaşma ve kemik–implant teması üzerinde belirleyici rol oynar (1). Bu nedenle implant çevresi sert doku biyolojisi yalnızca primer stabiliteyi değil, marjinal kemik seviyesinin korunmasını ve uzun dönem implant prognozunu da etkiler. Yetersiz kemik hacmi, marjinal kemik kaybı ve peri-implantitis

ilişkili kemik defektleri, implant destekli protetik rehabilitasyonun fonksiyonel ve estetik sürdürülebilirliğini olumsuz etkileyebilen önemli klinik sorunlardır.

Peri-implant yumuşak dokular, implant çevresinde mekanik, mikrobiyal ve inflamatuvar uyaranlara karşı koruyucu bir bariyer görevi görür. Peri-implant mukoza; oral epitel, sulküler epitel, bağlantı epiteli ve bağ dokusu bileşenlerinden oluşan kompleks bir yapıdır. Doğal diş çevresindeki periodontal ataşmandan farklı olarak implant çevresinde periodontal ligament ve sement bulunmaz; bağ dokusu liflerinin implant yüzeyine paralel veya sirküler seyretmesi, vaskülarizasyonun daha sınırlı olması ve yüzeyle biyolojik bağlantının farklı özellik göstermesi, peri-implant yumuşak dokuları mikrobiyal ve inflamatuvar etkenlere karşı daha hassas hale getirebilir (3,5). Bu nedenle implant çevresinde etkili bir epitelyal ve bağ dokusu sızdırmazlığının oluşması, peri-implant sağlığın korunması açısından kritik kabul edilmektedir. Güncel sistematik derleme ve meta-analizler, yeterli keratinize mukoza varlığının daha düşük plak birikimi, daha iyi yumuşak doku parametreleri ve daha düşük marjinal kemik kaybı ile ilişkili olabileceğini; keratinize mukoza eksikliğinin ise peri-implantitis prevalansında artışla ilişkili olabileceğini bildirmektedir (3,4). Bununla birlikte bu ilişki implant başarısını tek başına belirleyen mutlak bir faktör olarak değerlendirilmemeli; hasta hijyeni, implant pozisyonu, protez tasarımı, bakım protokolü ve sistemik risk faktörleriyle birlikte ele alınmalıdır.

Peri-implant sert ve yumuşak dokular biyolojik olarak birbirini tamamlayan yapılardır. Kemik desteği implantın mekanik ve biyolojik stabilitesini sağlarken, yumuşak doku bariyeri mikrobiyal penetrasyonu ve inflamatuvar uyarıyı sınırlandırarak sert doku stabilitesinin korunmasına katkıda bulunur. Bu nedenle implant çevresi doku rejenerasyonunu hedefleyen güncel yaklaşımlar yalnızca kemik oluşumunu artırmaya değil; aynı zamanda yumuşak doku entegrasyonunu, epitelyal sızdırmazlığı, bağ dokusu organizasyonunu ve inflamatuvar yanıtın kontrolünü iyileştirmeye yönelmektedir (5,8). Bu biyolojik çerçeve, kök hücre temelli yaklaşımların implant çevresi sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda neden araştırıldığını anlamak açısından temel oluşturmaktadır.

3. KÖK HÜCRE TEMELLİ REJENERASYONUN BİYOLOJİK TEMELİ VE HÜCRE KAYNAKLARI

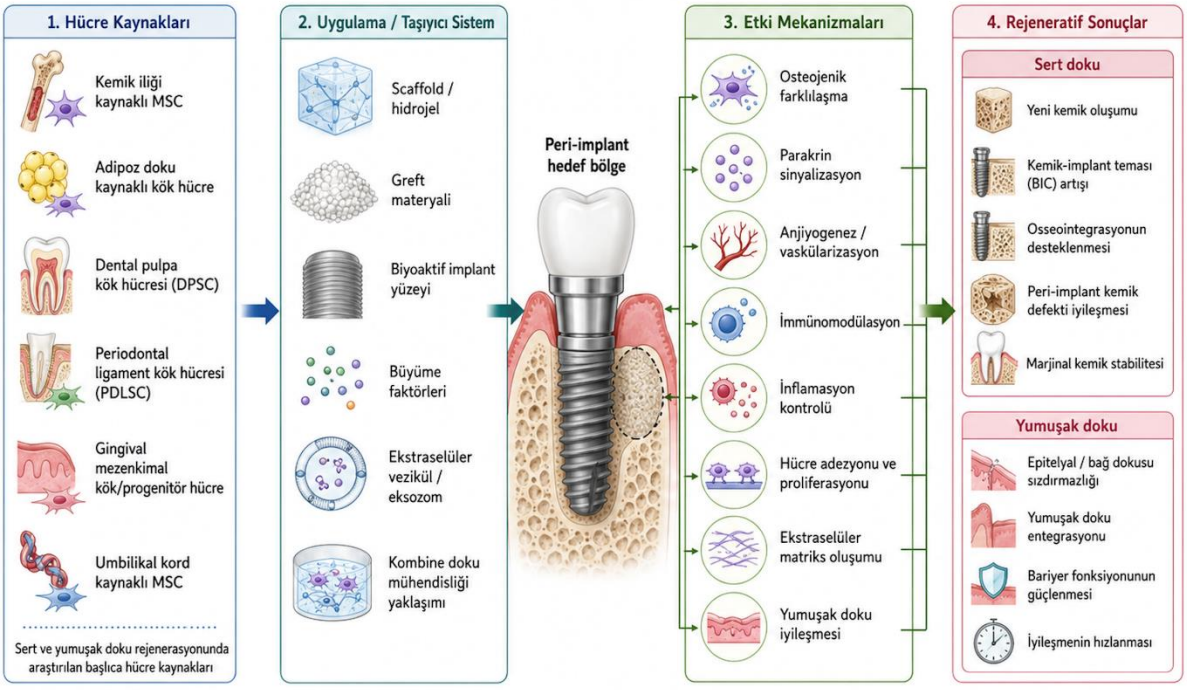
Peri-implant sert ve yumuşak dokuların rejeneratif olarak desteklenebilmesi, yalnızca doku kaybının mekanik olarak doldurulmasını değil; osteojenik farklılaşma, vaskülarizasyon, inflamasyon kontrolü ve yumuşak doku iyileşmesi gibi biyolojik süreçlerin düzenlenmesini gerektirir. Bu nedenle kök hücre temelli yaklaşımlar, implant çevresi rejenerasyonda yalnızca hücre kaynağı olarak değil, aynı zamanda parakrin ve immünomodülatör etkileriyle doku iyileşmesini yönlendirebilecek biyolojik araçlar olarak değerlendirilmektedir. Mezenkimal kök/stromal hücreler (MSC); osteojenik, kondrojenik ve adipojenik farklılaşma potansiyellerinin yanı sıra büyüme faktörleri, sitokinler ve ekstraselüler veziküller aracılığıyla doku onarımı üzerinde düzenleyici etkiler gösterebilir. Bu özellikleri nedeniyle MSC'ler, implant çevresi kemik rejenerasyonu, osseointegrasyonun desteklenmesi ve peri-implant inflamatuvar yanıtın kontrolü açısından en sık araştırılan hücre gruplarından biridir (6,9).

İmplant çevresi sert doku rejenerasyonu açısından en çok değerlendirilen hücre kaynakları arasında kemik iliği kaynaklı MSC'ler, adipoz doku kaynaklı kök hücreler ve dental kaynaklı kök/progenitör hücreler yer almaktadır. Kemik iliği kaynaklı MSC'ler güçlü osteojenik farklılaşma kapasiteleri nedeniyle özellikle osseointegrasyon ve peri-implant kemik defektlerinin iyileşmesi bağlamında ön plana çıkmaktadır. Adipoz doku kaynaklı kök hücreler ise göreceli olarak kolay elde edilebilmeleri, yüksek proliferatif kapasiteleri ve parakrin etkileri nedeniyle kemik ve yumuşak doku rejenerasyonu çalışmalarında ilgi görmektedir. Dental pulpa kök hücreleri ve periodontal ligament kaynaklı kök hücreler, kraniofasiyal dokulara özgü biyolojik kökenleri ve osteojenik potansiyelleri nedeniyle implant yüzeyiyle hücresel etkileşim, kemik benzeri doku oluşumu ve peri-implant rejenerasyon modellerinde araştırılmaktadır (9,10).

Peri-implant yumuşak doku rejenerasyonu açısından ise gingival mezenkimal kök/progenitör hücreler, adipoz doku kaynaklı kök hücreler ve umbilikal kord kaynaklı MSC'ler dikkat çeken hücre kaynaklarıdır. Gingival kaynaklı hücreler, oral mukozaya özgü biyolojik uyumları, yara iyileşmesine katkıları ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle yumuşak doku rejenerasyonu

açısından potansiyel taşımaktadır. Adipoz doku kaynaklı hücreler ve umbilikal kord kaynaklı MSC'ler ise özellikle anjiyogenez, inflamasyonun düzenlenmesi ve parakrin etki mekanizmaları üzerinden değerlendirilmektedir. Bununla birlikte yumuşak doku tarafındaki kanıtlar, sert doku ve osseointegrasyon çalışmalarına kıyasla daha sınırlıdır; mevcut veriler çoğunlukla in vitro çalışmalar, hayvan modelleri veya erken dönem translasyonel araştırmalardan oluşmaktadır (9,11). Peri-implant doku rejenerasyonunda kök hücre temelli biyolojik süreçler Şekil-1'de özetlenmiştir.

Kök hücre kaynaklarının implant çevresi rejenerasyondaki potansiyeli umut verici olmakla birlikte, klinik uygulamaya aktarım açısından önemli sınırlılıklar bulunmaktadır. Hücre kaynağı, donör özellikleri, izolasyon ve kültür protokolleri, hücre dozu, uygulama zamanı, taşıyıcı scaffold tipi ve implant yüzey özellikleri çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bu heterojenite, farklı çalışmaların sonuçlarını doğrudan karşılaştırmayı güçleştirmekte ve standart klinik protokollerin geliştirilmesini sınırlamaktadır (6,9). Bu nedenle kök hücre temelli yaklaşımlar, implant çevresi rejenerasyonda günümüzde rutin klinik uygulamalar olarak değil; özellikle sert doku rejenerasyonu, osseointegrasyonun desteklenmesi ve biyolojik mikroçevrenin düzenlenmesi açısından araştırılan gelişmekte olan stratejiler olarak değerlendirilmelidir.



Şekil-1. Peri-implant doku rejenerasyonunda hücre temelli biyolojik sürecin şematik gösterimi. Farklı kök hücre kaynaklarının scaffold, greft materyali, biyoaktif implant yüzeyi, büyüme faktörleri ve ekstraselüler veziküller gibi destekleyici sistemlerle birlikte peri-implant hedef bölgede osteojenik farklılaşma, parakrin sinyalizasyon, anjiyogenez, immünomodülasyon, inflamasyon kontrolü ve yumuşak doku iyileşmesi üzerinden sert ve yumuşak doku rejenerasyonuna katkısı özetlenmiştir. MSC: mezenkimal kök/stromal hücre; DPSC: dental pulpa kök hücresi; PDLSC: periodontal ligament kök hücresi; BIC: kemik–implant teması.

4. OSSEOİNTEGRASYON VE SERT DOKU REJENERASYONUNDA KÖK HÜCRE TEMELLİ YAKLAŞIMLAR

Osseointegrasyon ve implant çevresi sert doku stabilitesi, implant destekli protetik rehabilitasyonun uzun dönem başarısında temel belirleyicilerdendir. Kök hücre temelli yaklaşımlar bu alanda özellikle yeni kemik oluşumunu artırmak, kemik–implant temasını güçlendirmek ve defektli veya biyolojik açıdan olumsuz koşullara sahip implant sahalarında rejeneratif yanıtı desteklemek amacıyla araştırılmaktadır. Bu

stratejiler genellikle kök hücrelerin tek başına uygulanmasından çok, greft materyalleri, scaffoldlar, büyüme faktörleri veya biyolojik olarak modifiye edilmiş implant yüzeyleriyle kombine edilmesi üzerine kuruludur (6,12).

Preklinik çalışmalar, MSC destekli uygulamaların implant çevresinde yeni kemik oluşumu ve BIC üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir. Kök hücrelerin dental implant osseointegrasyonunu artırmadaki rolünü değerlendiren sistematik bir derlemede, dahil edilen çalışmaların çoğunda kök hücrelerin scaffold veya greft materyalleriyle birlikte kullanımının osseointegrasyonu desteklediği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmaların büyük bölümünün hayvan modellerine dayanması, kullanılan hücre tipi, scaffold materyali, implant yüzeyi ve değerlendirme yöntemleri açısından belirgin heterojenite göstermesi, elde edilen sonuçların doğrudan klinik uygulamaya aktarılmasını sınırlamaktadır (6).

İmplant yüzey modifikasyonları, kök hücre temelli sert doku rejenerasyonunda önemli bir diğer araştırma alanıdır. Mikro ve nano-topografik yüzeyler, hidroksiapatit veya kalsiyum fosfat kaplamalar, biyolojik molekül taşıyan yüzeyler ve hücre yüklü implant yüzeyleri; hücre adezyonunu, proliferasyonunu ve osteojenik farklılaşmayı desteklemek amacıyla geliştirilmiştir (1,12). Bu yaklaşımlar, implant yüzeyini yalnızca pasif bir mekanik yapı olmaktan çıkarıp, çevre hücre davranışını yönlendiren biyolojik olarak aktif bir arayüz haline getirmeyi hedeflemektedir. Ancak hücre canlılığının korunması, sterilizasyon, yüzeyde hücre tutunmasının standardizasyonu ve regülasyon gibi sorunlar nedeniyle hücre kaplı implant yüzeyleri henüz rutin klinik uygulamanın parçası değildir.

Sert doku rejenerasyonu açısından kök hücre temelli yaklaşımlar özellikle kompromize biyolojik koşullarda önem kazanabilir. Yaşlanma, diyabet, osteoporoz, sigara kullanımı ve kronik inflamasyon gibi faktörler implant çevresi kemik iyileşmesini ve osseointegrasyonu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle son yıllarda MSC kaynaklı ekstraselüler veziküller, mikroRNA temelli yaklaşımlar ve hücresiz (cell-free) stratejiler, canlı hücre uygulamalarına alternatif olarak araştırılmaktadır (11,12). Bu yaklaşımlar, canlı hücre uygulamalarına göre daha kolay standardizasyon, daha düşük immünolojik risk ve daha uygun saklama koşulları gibi teorik avantajlar sağlayabilir; ancak implant çevresi sert doku rejenerasyonundaki klinik etkileri henüz yeterli düzeyde gösterilmiş değildir.

Genel olarak mevcut veriler, kök hücre temelli yaklaşımların osseointegrasyon ve peri-implant sert doku rejenerasyonu açısından umut verici olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte kanıtların önemli bir bölümü preklinik çalışmalara dayanmaktadır ve insan çalışmalarında uzun dönem implant sağkalımı, marjinal kemik stabilitesi ve protetik başarı parametreleri açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle kök hücre destekli sert doku rejenerasyonu, standart implant tedavisinin yerine geçen bir uygulama olarak değil; özellikle defektli veya rejeneratif desteğe ihtiyaç duyan implant sahalarında gelecekte klinik değer kazanabilecek translasyonel bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

5. PERİ-İMPLANT KEMİK DEFEKTLERİ VE PERİ-İMPLANTİTİS MODELLERİ

Peri-implant kemik defektleri, implant destekli protetik rehabilitasyonun uzun dönem başarısını olumsuz etkileyebilen önemli klinik sorunlardandır. Bu defektler implant yerleştirilmesi sırasında yetersiz kemik hacmine bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, fonksiyonel yükleme sonrasında marjinal kemik kaybı veya peri-implantitis ilişkili inflamatuvar yıkım sonucunda da gelişebilir. Defektin morfolojisi, implant yüzey özellikleri, mikrobiyal biyofilm, yumuşak doku bariyerinin durumu ve hastaya bağlı sistemik risk faktörleri rejeneratif tedavinin başarısını etkileyen başlıca değişkenlerdir. Bu nedenle peri-implant kemik defektlerinde rejeneratif yaklaşımın amacı yalnızca defekt alanını kemik benzeri doku ile doldurmak değil; aynı zamanda implant yüzeyi ile yeni oluşan kemik arasında biyolojik olarak fonksiyonel bir bağlantı, yani yeniden osseointegrasyon (re-osseointegrasyon) sağlamaktır.

Kök hücre temelli yaklaşımlar, peri-implant kemik defektlerinde yeni kemik oluşumunu ve kemik–implant temasını destekleme potansiyeli nedeniyle preklinik çalışmalarda araştırılmıştır. MSC'lerin intraoral peri-implant kemik defektlerinin iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendiren sistematik bir derlemede, çalışmaların tamamının hayvan modellerine dayandığı ve primer sonuç ölçütünün defekt bölgesindeki BIC olduğu belirtilmiştir (7). Bu derlemede MSC uygulamalarının peri-implant

defekt iyileşmesi açısından umut verici sonuçlar sunduğu bildirilmekle birlikte, çalışmalardaki hücre kaynağı, defekt modeli, scaffold materyali ve değerlendirme yöntemleri arasındaki farklılıklar nedeniyle sonuçların klinik uygulamaya aktarımının sınırlı olduğu vurgulanmıştır (7). Bu bulgular, kök hücre destekli rejeneratif stratejilerin biyolojik potansiyelini desteklemekle birlikte, mevcut sistematik derleme verilerinin homojen ve standart bir tedavi protokolü önermek için henüz yeterli olmadığını ortaya koymaktadır (7,9). Özellikle kullanılan MSC kaynağı, hücre sayısı, uygulama zamanı, taşıyıcı biyomateryal ve implant yüzeyi gibi değişkenler, elde edilen sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır.

Peri-implantitis ilişkili kemik kaybı, kök hücre temelli rejenerasyon açısından daha karmaşık bir biyolojik ortam sunar. Peri-implantitis yalnızca kemik defekti ile sınırlı değildir; mikrobiyal biyofilm, kronik inflamasyon, osteoimmün yanıt, yumuşak doku bariyer bozulması ve implant yüzey kontaminasyonu gibi birçok faktör sürece eşlik eder. Bu nedenle peri-implantitis modellerinde hedef yalnızca kemik formasyonunu artırmak değil; inflamatuvar mikroçevreyi düzenlemek, osteoklastik aktiviteyi kontrol etmek, anjiyogenezi desteklemek ve implant yüzeyinde yeniden biyolojik entegrasyonu sağlamaktır. MSC'lerin immünomodülatör ve parakrin etkileri bu açıdan teorik avantaj sağlamaktadır; ancak bu avantajın klinik peri-implantitis tedavisine doğrudan yansıdığı henüz gösterilmiş değildir.

Peri-implantitis modellerinde MSC kullanımını değerlendiren güncel derlemeler, mevcut çalışmaların büyük ölçüde hayvan modellerine dayandığını ve farklı MSC kaynaklarının periodontal ve peri-implant doku mühendisliği bağlamında araştırıldığını bildirmektedir (9). Bu çalışmalar, MSC'lerin peri-implant rejenerasyonda potansiyel taşıdığını göstermekle birlikte, klinik çalışmaların azlığı ve preklinik modellerdeki heterojenlik nedeniyle standart tedavi önerisi oluşturmanın mümkün olmadığını ortaya koymaktadır (9). Deneysel çalışmalar, özellikle kemik iliği kaynaklı MSC'ler, adipoz doku kaynaklı kök hücreler, periodontal ligament kök hücreleri ve umbilikal kord kaynaklı MSC'lerin peri-implant defektlerde veya peri-implantitis modellerinde farklı derecelerde rejeneratif etki gösterebildiğini bildirmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunda uygulamalar kök hücrelerin tek başına verilmesi yerine scaffold, greft materyali, büyüme faktörü, gen modifikasyonu veya yüzey modifikasyonu ile kombine edilmiştir. Bu durum, kök hücrenin bağımsız etkisini değerlendirmeyi güçleştirmekte; aynı zamanda peri-implant rejenerasyonun çok bileşenli bir doku mühendisliği yaklaşımı gerektirdiğini göstermektedir (7,9).

Genel olarak mevcut veriler, kök hücre temelli yaklaşımların peri-implant kemik defektleri ve peri-implantitis modellerinde yeni kemik oluşumu ve re-osseointegrasyonu destekleme potansiyeli taşıdığını göstermektedir. Bununla birlikte kanıtların büyük bölümü preklinik çalışmalardan oluşmakta, insan çalışmalarında uzun dönem implant sağkalımı, hastalık rekürrensi, marjinal kemik stabilitesi ve protetik başarı üzerindeki etkiler yeterince bilinmemektedir. Bu nedenle kök hücre temelli tedaviler, peri-implant kemik defektlerinde güncel standart rejeneratif yaklaşımların yerine geçen uygulamalar olarak değil; gelecekte biyomateryal, yüzey mühendisliği ve immünomodülatör stratejilerle birlikte geliştirilebilecek destekleyici biyolojik yaklaşımlar olarak değerlendirilmelidir.

6. PERİ-İMPLANT YUMUŞAK DOKU REJENERASYONU

Peri-implant yumuşak dokular, implant çevresinde mikrobiyal penetrasyonu sınırlayan, inflamatuvar uyarılara karşı koruyucu bariyer oluşturan ve implant destekli protetik rehabilitasyonun estetik-fonksiyonel stabilitesine katkıda bulunan önemli yapılardır. Yumuşak doku kalınlığı, keratinize mukoza genişliği, bağ dokusu organizasyonu ve transmukozal bölgede oluşan epitelyal sızdırmazlık, peri-implant sağlığın korunmasında belirleyici parametreler arasında yer almaktadır. Bu nedenle peri-implant yumuşak doku rejenerasyonu yalnızca estetik kontur elde edilmesi açısından değil, aynı zamanda biyolojik bariyerin güçlendirilmesi ve peri-implant hastalık riskinin azaltılması açısından da önemlidir. Güncel araştırmalar, implantın transmukozal bölgesinde yumuşak doku bağlantısının güçlendirilmesi ve yumuşak doku sızdırmazlığının iyileştirilmesini, implantolojide karşılanmamış önemli biyolojik gereksinimlerden biri olarak tanımlamaktadır (5,13).

Kök hücre temelli yaklaşımlar, peri-implant yumuşak doku rejenerasyonunda yara iyileşmesini destekleme, anjiyogenezi artırma, inflamatuvar yanıtı düzenleme ve epitelyal/bağ dokusu bariyerini güçlendirme potansiyelleri nedeniyle araştırılmaktadır. Özellikle gingival mezenkimal kök/progenitör hücreler, adipoz doku

kaynaklı kök hücreler ve MSC'lerin parakrin etkileri bu bağlamda önem taşımaktadır. Bununla birlikte bu alandaki kanıtlar, peri-implant sert doku rejenerasyonuna kıyasla daha sınırlıdır ve mevcut veriler büyük ölçüde preklinik çalışmalar, in vitro modeller ve erken dönem translasyonel araştırmalardan oluşmaktadır (9,13). Bu nedenle peri-implant yumuşak doku rejenerasyonunda kök hücre uygulamaları günümüzde standart klinik tedavi seçeneği olarak değil, gelişmekte olan biyolojik destek stratejileri olarak değerlendirilmelidir.

Epitelyal sızdırmazlık, peri-implant yumuşak doku biyolojisinde kök hücre temelli yaklaşımların araştırıldığı önemli hedeflerden biridir. Hayvan modeli üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, sistemik olarak uygulanan mezenkimal kök hücrelerin dental implant çevresindeki epitelyal sızdırmazlığı güçlendirebileceği bildirilmiştir (14). Benzer şekilde rat oral implantasyon modelinde sistemik MSC uygulamasının titanyum yüzey çevresinde yumuşak doku sızdırmazlığını hızlandırabileceği gösterilmiştir (15). Bu bulgular, MSC'lerin implant çevresi yumuşak doku iyileşmesinde parakrin ve immünomodülatör etkiler yoluyla rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak söz konusu veriler preklinik modellerle sınırlıdır ve sistemik MSC uygulamasının klinik implant tedavilerinde güvenlik, doz, hedef dokuya yönelim ve uzun dönem etkinlik açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Klinik açıdan peri-implant yumuşak doku augmentasyonunda güncel standart yaklaşımlar daha çok bağ dokusu grefti, serbest dişeti grefti, kollajen matriksler ve yumuşak doku greft ikameleri üzerine kuruludur. Kök hücre veya progenitör hücre içeren biyolojik yaklaşımlar ise henüz erken dönemdedir. Bu bağlamda, peri-implant yumuşak doku rekonstrüksiyonu için mikronize gingival bağ dokusu kullanılarak yapılan ilk insan pilot vaka serisinde, uygulamanın geri dönüşümsüz advers olaylara yol açmadığı ve ön etkinlik açısından olumlu bulgular sunduğu bildirilmiştir (16). Bununla birlikte, çalışmanın yalnızca dört hastadan oluşan açık etiketli bir pilot vaka serisi olması nedeniyle, bulgular klinik etkinliği kanıtlayan veriler olarak değil; güvenlik, uygulanabilirlik ve klinik uygulamaya aktarılabilirlik açısından ön bulgular olarak değerlendirilmelidir.

Peri-implant yumuşak doku rejenerasyonunda kök hücre temelli yaklaşımların klinik değerinin, tek başına hücre uygulamalarından ziyade biyomateryaller ve yüzey modifikasyonlarıyla birlikte tasarlanan kombine stratejiler kapsamında daha belirgin hale gelebileceği düşünülmektedir. Transmukozal implant/abutment yüzeylerinde mikro/nano-topografik modifikasyonlar, biyolojik molekül kaplamaları ve hücre adezyonunu destekleyen yüzey mühendisliği yaklaşımları, yumuşak doku bağlantısını güçlendirmeye yönelik önemli araştırma alanlarıdır (5,13). Bu stratejiler, implant çevresinde yalnızca epitel kapanmasını değil, daha organize bağ dokusu entegrasyonunu ve daha dirençli bir biyolojik bariyer oluşumunu hedeflemektedir. Ancak bu yaklaşımların kök hücre etkisiyle doğrudan ilişkisini gösterecek klinik çalışmalar henüz yetersizdir.

Genel olarak peri-implant yumuşak doku rejenerasyonunda kök hücre temelli yaklaşımlar, sert doku rejenerasyonuna göre daha erken ve sınırlı bir kanıt düzeyindedir. Mevcut çalışmalar, MSC'lerin epitelyal sızdırmazlık, yara iyileşmesi ve yumuşak doku entegrasyonu üzerinde potansiyel olumlu etkiler gösterebileceğini düşündürse de bu bulguların klinik tedavi protokollerine aktarılması için randomize kontrollü çalışmalar, uzun dönem takipler, standartlaştırılmış hücre/biyomateryal protokolleri ve güvenlik verilerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu alandaki kök hücre temelli yaklaşımlar, günümüzde klinik rutinde kullanılabilecek tedavilerden ziyade, peri-implant yumuşak doku bariyerinin biyolojik olarak güçlendirilmesine yönelik gelecek vadeden stratejiler olarak ele alınmalıdır.

7. SCAFFOLDLAR VE BİYOMATERYALLER

İmplant çevresi doku rejenerasyonunda kök hücre temelli yaklaşımların başarısı, yalnızca kullanılan hücre kaynağına değil, hücrelerin uygulandığı biyolojik ve materyal çevreye de bağlıdır. Kök hücrelerin defekt alanında canlılığını koruyabilmesi, hedef bölgede tutunabilmesi, uygun yönde farklılaşabilmesi ve çevre dokularla entegrasyon sağlayabilmesi için çoğu zaman taşıyıcı bir yapıya ihtiyaç duyulur. Bu nedenle scaffoldlar (taşıyıcı yapılar), implant çevresi sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda hücre tutunması, proliferasyon, vaskülarizasyon ve doku organizasyonu için üç boyutlu bir mikroçevre sağlayan önemli bileşenler olarak değerlendirilmektedir (17,18).

Scaffold seçiminde biyouyumluluk, porozite, mekanik stabilite, degradasyon hızı, yüzey

topografisi ve hücresel yanıtı yönlendirme kapasitesi temel kriterlerdir. Hidroksiapatit, β-trikalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat seramikler, kollajen bazlı materyaller, hidrojeller ve kompozit scaffoldlar implant çevresi kemik rejenerasyonunda en sık araştırılan materyaller arasındadır. Bu materyaller, kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasını destekleyebilecek mineralize bir mikroçevre sağlayabilir ve greft materyalleriyle kombine edildiklerinde yeni kemik oluşumunu artırabilir. Kök hücrelerin dental implant osseointegrasyonunu artırmadaki rolünü değerlendiren sistematik derlemede de çalışmaların önemli bir bölümünde MSC'lerin scaffold veya greft materyalleriyle birlikte uygulandığı ve bu kombinasyonların osseointegrasyon ile yeni kemik oluşumunu destekleyebildiği bildirilmiştir (6).

İmplant yüzey modifikasyonları da kök hücre-biyomateryal etkileşiminin önemli bir parçasıdır. Titanyum implantların mikro/nano-topografisi, hidrofilik özellikleri, kimyasal yüzey bileşimi ve biyolojik molekül taşıma kapasitesi; hücre adezyonu, proliferasyon ve osteojenik farklılaşmayı etkileyebilir. Güncel araştırmalarda, implant yüzeylerinin pasif bir mekanik arayüz olmaktan çıkarılarak hücresel davranışı yönlendiren biyolojik olarak aktif platformlara dönüştürülmesinin osseointegrasyonun iyileştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanı olduğu vurgulanmaktadır (1,17). Bu bağlamda kalsiyum fosfat kaplamalar, biyoaktif peptidler, büyüme faktörü taşıyan yüzeyler, ekstraselüler vezikül veya eksozom ile fonksiyonelleştirilmiş implant yüzeyleri ve hücre yüklü implant yüzeyleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (17,19).

Büyüme faktörleri ve biyolojik sinyal molekülleri, kök hücre temelli rejenerasyonun bir diğer tamamlayıcı unsurudur. Kemik morfogenetik proteinleri (bone morphogenetic proteins, BMP), vasküler endotelyal büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-beta, TGF-β) gibi mediatörler; osteojenik farklılaşma, anjiyogenez, hücre migrasyonu ve doku iyileşmesi üzerinde rol oynayabilir. Ancak bu moleküllerin doğrudan uygulanmasında doz kontrolü, salım kinetiği, lokalizasyon ve olası yan etkiler önemli sorunlardır. Bu nedenle büyüme faktörlerinin kontrollü salım sistemleri, hidrojeller, nanopartiküller veya yüzey kaplamaları ile taşınması, implant çevresi rejenerasyonda daha hedeflenmiş biyolojik yanıt elde etmek amacıyla araştırılmaktadır (17,18). Kök hücrelerle birlikte kullanılan scaffoldlar, bu biyolojik sinyallerin lokal olarak tutulmasına ve kontrollü şekilde salınmasına olanak sağlayarak rejeneratif yanıtı artırabilir.

Son yıllarda hücre dışı veziküller ve eksozom temelli yaklaşımlar, canlı hücre uygulamalarına alternatif veya tamamlayıcı biyolojik sistemler olarak öne çıkmaktadır. MSC kaynaklı ekstraselüler veziküller, osteogenez, anjiyogenez ve immünomodülasyon üzerinde etkili olabilecek proteinler, lipidler ve mikroRNA'lar taşıyabilir. Güncel çalışmalarda, eksozomlarla fonksiyonelleştirilmiş titanyum implant yüzeylerinin osseointegrasyonu iyileştirmek için yeni ve etkili bir yaklaşım olarak değerlendirildiği belirtilmektedir (19). Bununla birlikte bu yaklaşımlar henüz erken araştırma aşamasındadır; vezikül kaynağı, izolasyon yöntemi, doz standardizasyonu ve uzun dönem biyogüvenlik konularında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Üç boyutlu (3D) biyobaskı ve kişiselleştirilmiş scaffold teknolojileri de peri-implant doku rejenerasyonunda geleceğe yönelik önemli araştırma alanlarıdır. Özellikle defekt morfolojisine uygun scaffoldların üretilebilmesi, hücrelerin ve biyolojik moleküllerin kontrollü olarak yerleştirilebilmesi ve sert-yumuşak doku geçiş bölgelerinin daha iyi taklit edilebilmesi, bu teknolojilerin potansiyel avantajları arasında yer almaktadır. Peri-implantitis doku mühendisliği yaklaşımlarını değerlendiren güncel çalışmalarda, 3D biyobaskının peri-implantitis tedavisinde doku mühendisliği açısından umut verici potansiyel taşıdığı, ancak klinik uygulama için standardizasyon ve uzun dönem etkinlik verilerinin gerekli olduğu vurgulanmaktadır (20).

Genel olarak scaffoldlar ve biyomateryaller, kök hücre temelli implant çevresi rejenerasyonun yalnızca taşıyıcı elemanları değil, hücresel davranışı yönlendiren aktif biyolojik platformlarıdır. Mevcut kanıtlar, bu yaklaşımların özellikle sert doku rejenerasyonu ve osseointegrasyon açısından umut verici olduğunu göstermektedir. Ancak materyal tipi, hücre kaynağı, büyüme faktörü kombinasyonu, salım sistemi, implant yüzeyi ve uygulama protokolündeki farklılıklar nedeniyle standart klinik öneriler geliştirmek henüz mümkün değildir. Bu nedenle scaffold ve

biyomateryal temelli kök hücre stratejileri, günümüzde implant çevresi doku rejenerasyonunda rutin klinik uygulamadan çok, klinik kullanıma aktarılabilirliği araştırılan yaklaşımlar olarak değerlendirilmelidir.

8. KLİNİK SINIRLILIKLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

İmplant çevresi doku rejenerasyonunda kök hücre temelli yaklaşımlar umut verici sonuçlar sunsa da mevcut kanıtların büyük bir bölümü in vitro çalışmalar, hayvan modelleri ve erken dönem translasyonel araştırmalardan oluşmaktadır. Periodontal ve peri-implant rejenerasyonda MSC kullanımını değerlendiren güncel derleme, farklı hücre kaynaklarıyla yapılan çalışmaların çoğunlukla preklinik düzeyde olduğunu ve insan çalışmalarının sınırlı kaldığını bildirmiştir (9). Benzer şekilde, implant osseointegrasyonu ve peri-implant defekt iyileşmesini değerlendiren sistematik derlemelerde de hücre kaynağı, scaffold tipi, implant yüzeyi, defekt modeli, hücre dozu ve takip süreleri açısından belirgin heterojenite bulunduğu vurgulanmaktadır (6,7). Bu durum, kök hücre temelli tedavilerin etkinliğini karşılaştırmayı ve klinik uygulama için standart protokoller geliştirmeyi güçleştirmektedir. Klinik kök hücre tedavilerini değerlendiren güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz (59 prospektif çalışma), klinik güvenliği teyit etmekle birlikte etkinlik verilerinin henüz yetersiz ve heterojen olduğunu ortaya koymuştur (21).

Klinik translasyon açısından en önemli sorunlardan biri standardizasyondur. Kök hücrelerin elde edildiği doku kaynağı, donör yaşı ve sistemik durumu, izolasyon yöntemi, kültür süresi, pasaj sayısı, hücre karakterizasyonu, taşıyıcı biyomateryal ve uygulama zamanı sonuçları doğrudan etkileyebilir. Özellikle dental kök hücrelerin klinik üretimi ve biyobanka süreçlerine yönelik güncel değerlendirmeler, üretim koşulları, kalite kontrol, kriyoprezervasyon, hücresel yaşlanma ve klinik uygulama öncesi standardizasyonun hâlen önemli sorunlar olduğunu göstermektedir (22). Ayrıca hücre temelli uygulamalar; kontaminasyon riski, immünolojik yanıt, genetik stabilite, tümörijenik potansiyel, maliyet ve iyi üretim uygulamaları gerekliliği gibi güvenlik ve düzenleyici süreçler açısından çeşitli sorunları gündeme getirmektedir.

Peri-implant doku rejenerasyonu özelinde bir diğer sınırlılık, preklinik modellerin klinik gerçekliği tam olarak yansıtmamasıdır. Hayvan modellerinde oluşturulan standart kemik defektleri, insanlarda görülen peri-implantitis ilişkili kompleks defektleri, kronik inflamatuvar mikroçevreyi, implant yüzey kontaminasyonunu, protez tasarımını, hasta hijyenini ve sistemik risk faktörlerini bütünüyle temsil etmeyebilir. Ayrıca preklinik çalışmalarda sıklıkla histolojik olarak BIC veya yeni kemik yüzdesi gibi parametreler değerlendirilirken, klinik pratikte uzun dönem implant sağkalımı, marjinal kemik stabilitesi, peri-implant hastalık rekürrensi, estetik sonuçlar, hasta konforu ve protetik başarı gibi çok boyutlu sonuçlar önem taşımaktadır. Bu nedenle olumlu preklinik sonuçlar, doğrudan klinik etkinlik kanıtı olarak yorumlanmamalıdır.

Gelecek perspektifleri açısından, canlı hücre uygulamalarına alternatif olarak hücre dışı vezikül ve eksozom temelli yaklaşımlar dikkat çekmektedir. MSC kaynaklı ekstraselüler veziküller, hücrelerin parakrin etkilerini taşıyabilen protein, lipid, mRNA ve mikroRNA içerikleriyle osteogenez, anjiyogenez ve immünomodülasyon üzerinde rol oynayabilir. Bu nedenle hücresiz stratejiler, canlı hücre uygulamalarına kıyasla daha kolay standardizasyon, daha düşük immünolojik risk, daha elverişli saklama koşulları ve daha kontrollü dozlama gibi teorik avantajlar sunabilir (19,23). Bununla birlikte ekstraselüler veziküllerin izolasyon yöntemi, içerik standardizasyonu, biyopotensi testleri, doz belirleme, hedef dokuya ulaştırılma ve uzun dönem biyogüvenlik gibi konularda hâlen önemli bilgi eksiklikleri bulunmaktadır.

Biyomateryal ve yüzey mühendisliği alanındaki gelişmeler de implant çevresi rejenerasyonda kök hücre temelli stratejilerin geleceğini şekillendirebilir. Biyoaktif implant yüzeyleri, kontrollü salım sistemleri, 3D biyobaskı ile üretilmiş kişiselleştirilmiş scaffoldlar, eksozom veya büyüme faktörü ile fonksiyonelleştirilmiş yüzeyler ve immünomodülatör biyomateryaller; hücre davranışını daha kontrollü yönlendirme potansiyeline sahiptir (17,19,20). Özellikle sert-yumuşak doku geçiş bölgelerini taklit edebilen çok katmanlı scaffoldlar ve peri-implantitisin inflamatuvar mikroçevresine yanıt verebilen akıllı biyomateryaller, gelecekte implant çevresi rejenerasyonun daha hedeflenmiş şekilde yapılmasına olanak sağlayabilir.

9. SONUÇ

İmplant destekli protetik rehabilitasyonun uzun dönem başarısı, implantın mekanik stabilitesi kadar peri-implant sert ve yumuşak dokuların

biyolojik bütünlüğüne de bağlıdır. Bu derlemede ele alınan çalışmalar, kök hücre temelli yaklaşımların osseointegrasyonun desteklenmesi, peri-implant kemik defektlerinin onarımı ve yumuşak doku iyileşmesi açısından biyolojik bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. Bununla birlikte mevcut kanıtların büyük bölümü preklinik düzeyde kalmakta; hücre kaynağı, scaffold, doz ve uygulama protokollerindeki heterojenite ile standardizasyon, güvenlik ve maliyet sorunları klinik uygulamaya geçişi sınırlamaktadır. Bu nedenle kök hücre temelli uygulamalar, günümüzde güncel rejeneratif yöntemlerin yerini alan değil, onları biyolojik olarak destekleyebilecek gelişmekte olan translasyonel stratejiler olarak değerlendirilmelidir. Hücresiz yaklaşımlar, ekstraselüler veziküller ve biyoaktif yüzey/scaffold teknolojilerindeki ilerlemeler gelecek için umut verici olsa da, klinik değerinin ortaya konabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara, uzun dönem takip verilerine ve standartlaştırılmış protokollere ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu çalışma kapsamında bildireceği herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Onay: Bu derleme makalesi birincil veri içermemekte olup etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Finansman: Bu çalışma herhangi bir finansman desteği almamıştır.

Daha Önce Yayımlanma: Bu makale daha önce herhangi bir yerde yayımlanmamış, başka bir dergiye gönderilmemiş, başka bir dilde dahi olsa kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan bir yayın değildir.

Kongre Sunumu: Bu çalışma daha önce herhangi bir bilimsel toplantıda sözlü veya poster bildiri olarak sunulmamıştır.

Kaynaklar

1. Kunrath MF, Garaicoa-Pazmino C, Giraldo-Osorno PM, et al. Implant surface modifications and their impact on osseointegration and peri-implant diseases through epigenetic changes: a scoping review. J Periodontal Res. 2024;59(6):1095-114. doi:10.1111/jre.13273.
2. Emam SM, Moussa N. Signaling pathways of dental implants' osseointegration: a narrative review on two of the most relevant; NF-κB and Wnt pathways. BDJ Open. 2024;10(1):29. doi:10.1038/s41405-024-00211-w.
3. Mahardawi B, Jiaranuchart S, Damrongsirirat N, et al. The lack of keratinized mucosa as a risk factor for peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2023;13:3778. doi:10.1038/s41598-023-30890-8.
4. Zhang Z, Zhang Z, Wang P, Zheng Y, Wang Z, Wang Z. The relationship between adequate keratinized mucosa and peri-implant disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2025;25(1):345. doi:10.1186/s12903-025-05680-5.
5. Jin S, Yu Y, Zhang T, et al. Surface modification strategies to reinforce the soft tissue seal at transmucosal region of dental implants. Bioact Mater. 2024;42:404-32. doi:10.1016/j.bioactmat.2024.08.042.
6. Sayed ME, Mugri MH, Almasri MA, Al-Ahmari MM, Bhandi S, Madapusi TB, et al. Role of stem cells in augmenting dental implant osseointegration: a systematic review. Coatings. 2021;11(9):1035. doi:10.3390/coatings11091035.
7. Misawa MYO, Huynh-Ba G, Villar GM, Villar CC. Efficacy of stem cells on the healing of peri-implant defects: systematic review of preclinical studies. Clin Exp Dent Res. 2016;2(1):18-34. doi:10.1002/cre2.16.
8. Alexander R, Liu X. Soft tissue integration around dental implants: a pressing priority. Biomaterials. 2026;324:123491. doi:10.1016/j.biomaterials.2025.123491.
9. Santos NCCD, Cotrim KC, Achôa GL, Kalil EC, Kantarci A, Bueno DF. The use of mesenchymal stromal/stem cells (MSC) for periodontal and peri-implant regeneration: scoping review. Braz Dent J. 2024;35:e246134. doi:10.1590/0103-6440202406134.
10. Shah P, Aghazadeh M, Rajasingh S, Dixon D, Jain V, Rajasingh J. Stem cells in regenerative dentistry: current understanding and future directions. J Oral Biosci. 2024;66(2):288-99. doi:10.1016/j.job.2024.02.006.
11. Ma Y, Wang S, Wang H, Chen X, Shuai Y, Wang H, Mao Y, He F. Mesenchymal stem cells and dental implant osseointegration during aging: from mechanisms to therapy. Stem Cell Res Ther. 2023;14(1):382. doi:10.1186/s13287-023-03611-1.
12. Hashemi S, Derakhshan Barjoei MM. Titanium implants coated with stem cells: a mini-review of the impact on osseointegration. J Dent Mater Tech. 2023;12(1):51-4. doi:10.22038/jdmt.2023.70678.1554.
13. Aellos F, Clavelier A, Liu B, Wan A, Salvi GE, Romandini M, et al. Soft-tissue integration of dental implants: formation, maintenance, and relevance for peri-implant health. J Periodontal Res. 2026 Mar 26. doi:10.1111/jre.70091. Epub ahead of print.

14. Kondo R, Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Matsuura Y, Furuhashi A, et al. Therapeutic interaction of systemically-administered mesenchymal stem cells with peri-implant mucosa. PLoS One. 2014;9(3):e90681. doi:10.1371/journal.pone.0090681.
15. Kanazawa M, Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Kondo R, Matsuura Y, et al. The influence of systemically or locally administered mesenchymal stem cells on tissue repair in a rat oral implantation model. Int J Implant Dent. 2018;4(1):2. doi:10.1186/s40729-017-0112-4.
16. I T, Noda S, Ohba S, Asahina I, Sumita Y. First-in-human study to investigate the safety assessment of peri-implant soft tissue regeneration with micronized-gingival connective tissue: a pilot case series study. Medicines (Basel). 2023;10(1):9. doi:10.3390/medicines10010009.
17. Saleh Hasani Jebelli M, Yari A, Nikparto N, Cheperli S, Asadi A, Darehdor AA, et al. Tissue engineering innovations to enhance osseointegration in immediate dental implant loading: a narrative review. Cell Biochem Funct. 2024;42(2):e3974. doi:10.1002/cbf.3974.
18. Li L, Xu J, Ye C, Zhou Y, Yan F, Chen Z, et al. Biomaterials-based strategy for dental-oral tissue regeneration: current clinical application, laboratory development, and future direction. Biomaterials. 2026;326:123714. doi:10.1016/j.biomaterials.2025.123714.
19. Li B, Chen H, Hang R. Osseointegration-related exosomes for surface functionalization of titanium implants. Biomater Res. 2024;28:0124. doi:10.34133/bmr.0124.
20. Shopova D, Mihaylova A, Yaneva A, Bakova D, Dimova-Gabrovska M. Biofabrication approaches for peri-implantitis tissue regeneration: a focus on bioprinting methods. Prosthesis. 2024;6(2):372-92. doi:10.3390/prosthesis6020028.
21. Hazrati P, Alanazi A, Alrmali AE, Galindo-Fernandez P, Kassem H, Kaigler D. Clinical stem cell therapy in oral and craniofacial bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. Front Bioeng Biotechnol. 2026;14:1677400. doi:10.3389/fbioe.2026.1677400.
22. Yamada S, Malkmus C, Aasebø E, Mustafa K, Egusa H, Volponi AA. Production and biobanking of dental stem cells for clinical applications in regenerative dentistry: current practices and future perspectives-a narrative review. J Dent. 2025;161:105934. doi:10.1016/j.jdent.2025.105934.
23. Bonilla M, Carretero-Fernández M, Sainz J, Mesa F. Extracellular vesicles as orchestrators of osteoimmunomodulation in peri-implantitis: implications for bone regeneration. Clin Implant Dent Relat Res. 2026;28(2):e70151. doi:10.1111/cid.70151.