

DERLEME

Diş hekimliğinde kullanılan kök hücre tipleri: Literatür derlemesi

Kübra Gülnur Topsakal(0000-0002-2717-3492)^α, Yasemin Nur Korkmaz(0000-0003-2261-6925)^β

Selcuk Dent J, 2019; 6: 73-81 (Doi: 10.15311/selcukdentj.305565)

Başvuru Tarihi: 14 Nisan 2017
Yayına Kabul Tarihi: 19 Aralık 2017

ÖZ

Diş hekimliğinde kullanılan kök hücre tipleri: Literatür derlemesi

Kök hücreler, hem rejeneratif tıp uygulamalarında hem de doku rejenerasyonunda kullanılan ve dental dokular da dahil olmak üzere çok çeşitli doku ve organlardan izole edilen prekürsör hücrelerdir. Hem doku mühendisliğinde hem de klinik uygulamalarda kullanılan kök hücreler, odontoblastlardan nöral hücrelere kadar birçok hücreye dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Diş hekimliği alanında yetişkin mezenkimal kök hücreler çeşitli oral ve maksillofasiyal dokularda tanımlanmıştır; bu da oral dokuların kök hücrelerden zengin olduğunu ve mukozal hücrelerin indükte pluripotent kök hücreler gibi genetik olarak yeniden programlanmış hücreler için ideal kaynak olabileceğini göstermiştir. Ayrıca oral dokuların kök hücreler için yalnızca bir kaynak değil, aynı zamanda terapötik bir hedef olması da beklenmektedir. Bu derlemede, diş hekimliği alanındaki klinik kullanılabilirlik ve uygulamalar açısından çeşitli intra ve ekstraoral doku kökenli kök hücre tiplerine ve rejeneratif diş hekimliği için uygun kök hücrelere genel bir bakış açısı sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER

Doku mühendisliği, kök hücre, rejeneratif tedaviler

ABSTRACT

Types of stem cells used in dentistry: A review of literature

Stem cells are precursor cells that are used both in regenerative medicine applications and tissue regeneration and isolated from a wide variety of tissues and organs, including dental tissues. The stem cells used in both tissue engineering and clinical practice have the ability to transform into many different cells, such as odontoblasts and neural cells. In the field of dentistry, adult mesenchymal stem cells have been described in various oral and maxillofacial tissues; suggesting that oral tissues are rich stem cell sources and mucosal cells may be the ideal source for genetically reprogrammed cells such as inducible pluripotent stem cells. It is also expected that the oral tissues will not only be a source for stem cells, but they will also be a therapeutic target. In this review, we present a general overview of stem cells suitable for intra and extraoral tissue derived stem cell types and suitable stem cells for regenerative dentistry in terms of clinical usability and applications in dentistry.

KEYWORDS

Tissue engineering, stem cell, regenerative therapies

Kök hücreler, farklılaşma yoluyla birçok farklı hücre tipine dönüşme potansiyeline sahip olgunlaşmamış, spesifik olmayan hücrelerdir. Bu hücreler kendi kendilerini yenileyebilirler ve vücuttaki konumu ve üretebildikleri hücrelerin türüne göre değişirler.¹ Araştırmalar, diş hekimleri tarafından kolayca erişilebilen ağız dokularının zengin bir kök hücre kaynağı olduğunu göstermiştir. Kök hücreler, hastalıklı veya eksik dokuları ve organları, in vitro hücre manipülasyonu ve ekstraselüler çevre tasarımıyla yenilemede önemlidir.^{2,3} Diş hekimliğinde doku mühendisliği, eksik oral dokuların yenilenmesinde yeni bir alan olarak düşünülmektedir.^{4,5} Dişlerin kaybedilmesi sonucunda çeşitli derecelerde alveolar kemik rezorpsiyonu meydana gelmektedir.⁶ Özellikle mandibular krette kemik rezorpsiyonu birçok dişsiz hastada yaşam boyunca devam etmektedir.⁷ Dişsiz bölgelerdeki şiddetli kemik rezorpsiyonu, eksik dişlerin implantlar ile veya protetik olarak onarılmasını zorlaştırmaktadır.⁸⁻¹⁰ Kök hücrelerin kullanımı, periodonsiyumun onarımı ve rejenerasyonu için

mevcut tedavilere alternatif sunmaktadır. Mezenkimal kök hücrelerin, dental dokular da dahil olmak üzere birçok yetişkin dokuda farklı uzmanlaşmış hücre tiplerine dönüşebilme özelliği, onları periodontal rejenerasyonda umut verici bir hücre kaynağı haline getirmektedir.¹¹ Doku mühendisliği tedavilerinin, periodontal dokular¹² ve alveolar kemikteki^{13,14} büyük kayıpları yenilemesi ve sonuçta kaybedilen dişin yerini alması beklenmektedir.¹⁵ Diş hekimliğinde bu gibi rejeneratif tedaviler için hedeflenen doku ve organlar, tükürük bezi¹⁶, dil¹⁷, kraniyofasiyal iskelet kasları¹⁸ ve temporomandibular eklemin kondil kırıkdağıdır.¹⁹ Doku mühendisliğinin orofasiyal kemik dokusu yenilenmesindeki etkinliği gösteren klinik²⁰ ve hayvan modeli²¹ araştırmaları günümüze dek uygulanmıştır. Bu konudaki başarılarla rağmen, farklı kök hücre tiplerinin oral ve maksillofasiyal bölgeden elde edilebileceği

^α Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Kayseri

^β Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Bolu

yönündeki yeni bulgular, oral dokuların rejenerasyonunda kullanılacak en ideal kök hücre tipi konusunda kafa karışıklığına yol açmaktadır. Bu nedenle bu makalede, diş hekimliğindeki kök hücre tipleri, uygun kök hücre kaynakları, farklılaşma kapasiteleri ve erişilebilirlikleri özelliklerinin yanında, diş hekimliğinde klinik kök hücre çalışmaları anlatılacaktır.

Diş hekimliğindeki kök hücre kaynakları

Kök hücreleri tanımlarken bazı ölçütler kullanılmaktadır. Bunlar; kök hücrenin uzun bir zaman süresince bölünebilme ve kendini yenileyebilme yeteneğinin olması, özelleşmemiş olması, hasar gören alıcıya verildikten sonra konak dokuyu tekrar çoğaltabilmesi ve in vivo ortamlarda doku hasarı olmasa bile katkı sağlaması gibi özelliklerdir.²² Kök hücrelerin erişkin kök hücreler ve embriyonik kök hücreler olmak üzere iki ana kaynağı bulunmaktadır. İnsan vücudunda doğal olarak bulunan bu kök hücrelere ek olarak, uyarılmış pluripotent kök hücreler de son zamanlarda somatik hücrelerin genetik manipülasyonu yoluyla yapay olarak üretilmiştir.²³ Her üç germinal tabakadan gelen tüm hücrelere dönüşebilme kapasitesine sahip oldukları için, embriyonik kök hücreler ve uyarılmış pluripotent kök hücreler, topluca pluripotent kök hücreler olarak adlandırılırlar. Buna karşın, yetişkin kök hücrelerin çoğu multipotenttir, diğer bir deyişle sınırlı sayıda hücre tipine ayrılabilirler.

Erişkin kök hücreler: Yetişkin kök hücrelere ayrıca somatik kök hücreler veya postnatal kök hücreler de denir ve birçok doku ve organda bulunurlar. Bu hücrelerin az bir kısmı erişkin dokularda mevcut olmakla birlikte, sağlıklı dokuları korumak ve yaralı dokuları onarmak için kendi kendine yenilenme ve farklılaşmaya uğrarlar. Diş alanındaki son kök hücre çalışmaları, oral ve maksillofasial bölgede birçok yetişkin kök hücre kaynağı tespit etmiştir. Birçok yetişkin kök hücresi türü farklı mezenkimal dokularda bulunur ve bu hücrelere topluca mezenkimal kök hücreler veya çok merkezli mezenkimal stromal hücreler (MSC'ler) denir.

Mezenkimal kök hücreler: Hücre kültüründe MSC'ler, doku kültürü ile muamele gören plastiklere yapışmalarına dayanarak tanımlanabilir ve izole edilebilirler.²⁴ MSC'ler, klinik uygulamalar için en umut veren yetişkin kök hücreler arasındadır; başlangıçta kemik iliğinde bulunurlar, ancak MSC'lerin benzer alt grupları, cilt, yağ dokusu ve çeşitli diş dokuları da dahil olmak üzere birçok diğer yetişkin dokudan izole edilmiştir.²⁵

Kemik iliği kaynaklı kök hücreler: Yetişkin kemik iliği, nadir bulunan multipotent öncü hücreler içermektedir. Kemik iliği kaynaklı MSC'ler çeşitli bağ dokusu hücre tiplerine dönüşme kapasitesine sahiptir. Buna ek olarak, kemik iliği kaynaklı MSC'ler kemik oluştururlar ve bu da

kemik iliği kaynaklı MSC'ler kemik oluştururlar ve bu da onları kemik rejenerasyonu tedavisi için uygun bir kök hücre kaynağı yapmaktadır.²⁶

Dental doku kaynaklı kök hücreler: Günümüze dek, iki tür yetişkin kök hücre diş dokusunda (epitelyal kök hücreler ve MSC benzeri hücreler) bulunmuştur. Dişlerdeki yetişkin bir epitelyal kök hücre nişi ilk kez 1999 yılında²⁷ rat keser diş apikalinin organ kültüründe gösterilmiştir. Niş diş apeksinin servikalinde bulunmakta ve mine üreten ameloblastlara dönüşebilen diş epitel kök hücreleri içermektedir. Epitel kök hücre nişleri, kök hücrelerinin diş gelişimindeki rolünde önemli olmasına rağmen, insanlardaki diş epitel kök hücreleri için hiçbir bilgi mevcut değildir. Bu niş, yalnızca kemirgenlere özgü olabilir; çünkü kemirgenlerin dişleri, yaşamları boyunca sürmeye devam etmektedir. Mezenkimal kök hücrelerin, diş dokularında uzun süredir var olduğu düşünülmektedir.^{28,29} Bunun nedeni ise, periodontal dokular ve pulpanın, dental işlemlerden sonra eğer çevresel koşullar da uygun ise, rejenerasyon olabileceğidir.^{30,31} Bugüne kadar, diş dokularında çeşitli MSC kaynakları tespit edilmiştir ve izole edilmiş kök hücreler³² kapsamlı olarak karakterize edilmiştir.

Dental dokulardaki yetişkin MSC kaynaklarından biri periodontal ligamenttir ve çekilmiş dişlerden bile periodontal ligament kök hücreleri izole edilebilmektedir. Bu hücreler plastik adherent ve koloni oluşturma yeteneği olan hücrelerdir, fakat in vitro şartlar altında düşük osteojenik farklılaşma potansiyeli gösterirler.³³ Ayrıca periodontal ligament kök hücreleri, periodonsiyuma çok benzeyen hücre veya dokulara farklılaşabilmektedir.³³ İmmüno-supresifratlardaki doku rejenerasyonu ve periodontal tamir kapasitesini göstermek için periodontal ligament hücreleri bu dokulara transplante edilebilir. Son zamanlarda periodontal ligament kök hücreleri koyunlardan ve domuzlardan da izole edilebilmektedir.^{34,35} Ayrıca bu kök hücrelerin kullanılmasıyla başarılı bir fonksiyonel periodonsiyumun kurulabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.³⁵ Periodontal ligament kök hücrelerinin deneysel hayvan modellerinde periodontal dokuları rejenerasyon edebildiği gösterilmiştir.³⁶ Periodontal ligament kök hücrelerinin özellikleri, hücrelerin elde edildiği bölgeye göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin alveoler kemik yüzeyinden elde edilen periodontal ligament kök hücreleri, kök yüzeyinden elde edilenlere göre daha iyi bir alveolar kemik rejenerasyonu sağlamaktadır.³⁷

Yapılan çalışmalar embriyonik dental epitelyal dokuların, dental olmayan ektomezansimal

dokularla beraber diş germi gelişimini indükleyebildiğini göstermiştir.³⁸ Tam tersine, oral ektomesoderm kökenli kök hücrelerin dental olmayan epitelyal dokularla kombinasyonu diş gelişimini indüklememektedir. Dental gelişimin diğer bir aşaması hem ektodermal hem de ektomezenşimal dokular tarafından yönlendirilmektedir. Oral ektoderm tarafından üretilen ve iki önemli büyüme faktörü olan BMP-4 ve FGF-8 de diş gelişiminin başlatılmasında önemli rol oynamaktadır.³⁹

Dental pulpa kaynaklı kök hücreler: Dental epitelyal kök hücrelerin aksine, farklılaşmamış oral ektomezenkim hücreler dişler sürdükten sonra tamamen kaybolmazlar. Doksanlı yılların ortasında dental pulpadan prekürsör hücreler izole edilmeye başlanmıştır.⁴⁰ Dental ektomezenkimal hücreler çekilmiş büyük azı dişlerinin pulpalarından izole edilmiştir.⁴¹ Bu dental pulpa kaynaklı kök hücreler (DPSC) kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler ile aynı özellikleri gösterirler. Örneğin her iki hücre tipi de plastik adherent ve koloni oluşturabilen hücrelerdir. Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin aksine, DPSC'ler odontoblast benzeri hücrelere farklılaşabilirler. Ayrıca bu hücreler osteoblast benzeri hücrelerin karakteristiklerini yansıtır. Yapılan diğer bir çalışmada, DPSC'lerin yağ dokusu hücrelerine veya nöral hücrelere farklılaştığı bulunmuştur.⁴² Son zamanlarda özel kök hücre popülasyonları dental pulpadan izole edilmeye başlanmıştır.⁴³ Dental pulpadan izole edilen kök hücreler özellikle endodonti alanında tartışmalara konu olmaktadır.⁴⁴⁻⁴⁵

Apikal papilla kaynaklı kök hücreler: Yeni bir sınıfta olan bu kök hücreler, 4 aydan daha büyük domuzların büyük azı veya keser dişlerinden izole edilmiştir.^{35,46} Dental papilla, kronun maturasyonu ve formasyonu sırasında oluşan dental pulpadan köken alan embriyonik bir dokudur. Bu nedenle bu hücreler sadece diş gelişim aşamasında izole edilebilirler. Olgunlaşmış dental pulpaya göre daha fazla sayıda yetişkin kök hücre içerdikleri için dentin rejenerasyonunda daha etkilidirler.³⁵

Oral mukoza kaynaklı kök hücreler: Oral mukoza, katmanlı skuamozepitel ve altta yatan bağ dokusunu oluşturan lamina propriadan ve submukozadan oluşmaktadır.⁴⁷ Bugüne kadar oral mukozada iki farklı insan erişkin kök hücresi tespit edilmiştir. Birincisi, küçük oral keratinositlerin bir alt popülasyon olan oral epitel kök hücreleridir.⁴⁸ Bu hücreler unipotent (tek bir yönde farklılaşabilen-sadece epitel hücrelerine dönüşebilirler) kök hücreler gibi görünse de, exvivo olarak oral mukozal greft rejenerasyonunu sağlayabilirler.⁴⁹ Bu nedenle de ağız içi greftlemede kullanışlıdır.⁵⁰

Periost kaynaklı kök hücreler: Periost kemik dokusunun dış yüzeyini kaplayan özel bir bağ dokusudur. Uzun kemiklerin periost membranının uygun *in vitro* koşullar altında mineralize ekstrasellüler matriks oluşturduğu bildirilmiştir.⁵¹ Periost iki farklı katmandan ve beşe kadar tamamen farklı işlevsel bölgeden oluşmaktadır.⁵² Dış kısım çoğunlukla fibroblastlar ve elastik lifler içermekte ve iç kısım MSC'leri⁵³, osteojenikprogenitör hücreleri⁵⁴, osteoblastları ve fibroblastları, ayrıca mikrodamarları ve sempatik sinirleri içermektedir. Periostdan izole edilen heterojen hücre popülasyonu daha çok osteojenik olarak farklılaşsa da⁵⁴, osteoblastlar, adipositler ve kondrositlere de farklılaşabilmektedirler.⁵³ Bu nedenle, periost kaynaklı hücreler kemik yenilenmesi için kullanılabilir.

Tükürük bezi kaynaklı kök hücreler: Baş ve boyun bölgesinde radyoterapi gören hastaların, tükürük bezi fonksiyonlarında bozulma ve kserostomi nedeniyle yaşam kalitesinde bozulma oluşmaktadır. Bu nedenle yetişkin tükürük bezinde bulunan kök hücrelerin, olog nakil ile doku-mühendisliği ürünü tükürük bezleri veya direkt hücre tedavisi için yararlı olması beklenmektedir. Tükürük bezi kök hücrelerinin varlığı, *in vivo* çalışmalarla⁵⁵ gösterilmiş olsa da, bezdeki tüm epitel hücre tiplerine kaynak olan tek bir kök hücre henüz tanımlanmamıştır. Rat submandibular bezlerinden tükürük bezi kök hücrelerinin izole edildiği bir çalışmada, bu hücrelerin yüksek derecede proliferatif olduğu ve asiner, duktal ve miyoepitelyal hücre serisi belirteçlerini eksprese ettikleri bulunmuştur.⁵⁶ Kök hücreler ayrıca domuz⁵⁷ ve insan⁵⁸ tükürük bezlerinden izole edilmiştir. Buna ek olarak, rat submandibular bezlerinden izole edilen hücrelerin tükürük bezine transplantasyonu radyasyona maruz kalan tükürük bezlerinin tükürük fonksiyonunu geri kazandırmıştır.⁵⁹

Yağ dokusu kaynaklı kök hücreler: Yağ dokusu, MSC'lerin bol bulunduğu bir kaynaktır ve bir kök hücre kaynağı olarak rejeneratif tıp alanında kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Yağ dokusu kaynaklı MSC'ler, düşük morbiditesi olan çok sayıda çene, üst kollar, karın, kalçalar ve uyluk gibi bölgelerden lippektomi yoluyla ya dalipoaspirattan elde edilebilir.⁶⁰ Yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin içsel özellikleri farklı olmasına rağmen⁶¹, bu kök hücreler sağlam osteogenezis potansiyeline sahiptir ve bu nedenle diş hekimliğinde kemik rejenerasyonu için MSC'lere alternatif olması beklenmektedir. Orofasial kemik rejenerasyonu ve implant yerleşimi için olog yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin uygulanabilirliği gösterilmiştir.⁶² Olog yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin bir inorganik sığır kemik iskelesi ile transplantasyonunun yeni kemik oluşumunu ve implant osseointegrasyonunu geliştirdiğini gösterilmiştir.⁶³ Yağ dokusu kaynaklı kök hücreleri kullanarak periodontal doku rejenerasyonu, deneysel bir hayvan modelinde⁶⁴ de başarılı bir şekilde gösterilmiştir. Ishizaka ve ark.⁶⁵ yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerinin

transplantasyonunun köpeklerde pulpektomiden sonra kök kanalında pulpa rejenerasyonuna neden olduğunu göstermiştir.

Pluripotent kök hücreler: Hücrelerin embriyo veya hücre kültürü ortamından gelen sinyallere yanıt olarak olgun organizmanın tüm hücre tiplerini üretme kapasitesi pluripotensi olarak tanımlanır. Pluripotense sınırsız kendi kendini yenileme özellikleri nedeniyle pluripotent kök hücrelerin dental uygulamaları, öncelikli olarak gelişimsel biyoloji, ilaç testleri ve rejeneratif terapiler üzerine temel araştırmaları içermektedir.

Embriyonik kök hücreler: Embriyonik kök (EK) hücreler, döllenmeden sonra embriyonik gelişimin erken evresini temsil eden blastosistin farklılaşmamış iç hücre kütesinden toplanan hücrelerin kültürlenmesiyle üretilir.⁶⁶ Ahlaki ve etik soruların insan EK hücrelerinin kullanımı ile ilişkilendirilmesinin temel sebebi olarak, bu embriyonik köken gösterilmektedir.⁶⁷ EK hücreler, in vitro olarak tüm somatik hücre tipleriyle, erkek ve diş germ hücrelerine farklılaşma kapasiteleri nedeniyle bilim insanları ve klinisyenler tarafından ilgi görmüştür.⁶⁷ EK hücrelerinin diş hekimliğindeki hayvan modellerinde pluripotent kök hücrelerin, mukoz⁶⁸, alveol kemiği⁶⁹, periodontal dokular⁷⁰ ve dişler⁷¹ gibi oral doku ve organlara kontrollü farklılaşmasının incelenmesi için bir in vitro model sistemi ve transplantasyon substratı sağlamaları beklenmektedir. Ancak EK hücrelerinin doku mühendisliği uygulamaları sınırlıdır, çünkü hücreler allojeniktir ve bu nedenle immünolojik olarak donörle alıcı arasında uyumsuzluk oluşabilmektedir. Bu nedenle, kombine gen ve hücre tedavisini mümkün kılmak için, insan lökosit antijeni (HLA) ile eşleşen insan EK hücre bankalarının oluşturulması ve hastanın kendi hücrelerinden nükleer transplantasyon yoluyla kişiye özgü EK hücrelerinin oluşturulması önerilmiştir.⁶⁷ Ancak kullanılan teknikler etkisiz ve pahalıdır ve hastaların embriyoları ile düzenli olarak ilgilenen uzmanlar bulunmuyorsa, özellikle diş hekimleri için etik açıdan zorlu bir süreç oluşturabilir.

Süt dişlerinden izole edilen kök hücreler: Postnatal kök hücrelerin doku mühendisliği ve klinik uygulamalar için kolay elde edilmesi gerekliliği, araştırmacıları süt dişlerinin pulpasından mezenkimal progenitör hücrelerin izole edilmesine yönlendirmiştir. Süt dişlerinin pulpasından elde edilen bu hücreler, odontoblastlara, osteoblastlara, yağ ve sinir hücrelerine farklılaşabilirler. Dental pulpa kök hücrelerine göre daha yüksek proliferasyon kapasitesine sahip olmalarına rağmen, dentin pulpa kompleksini oluşturamazlar, fakat kemik ve dentin oluşumunu indükleyebilirler.^{72,73} Yapılan çalışmalarda

farelerdeki geniş boyuttaki kemik defektlerini osteoindüktif potansiyelleri ile tamir ettikleri bildirilmiştir.⁷⁴

İndüklenmiş pluripotent kök hücreler: Yamanaka⁷⁵ dört genetik faktörü (Oct3 / 4, Sox2, Klf4 ve c-Myc) tanıtarak, normal rat yetişkin cilt fibroblastlarının embriyonik bir duruma getirilebileceğini tespit etmiş ve elde edilen hücrelere indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPK) adı verilmiştir. Daha sonra ise bildirilen bulgular insan cilt hücrelerinde çoğaltılmıştır.²³ iPK hücrelerinin tüm dokulara gelişebilme kapasitesi nedeniyle bireylere özel uyarlanmış tedaviler sunmak için hastanın kendi hücrelerini kullandığı "kişiselleştirilmiş tıp" alanını desteklemesi beklenmektedir. Diş hekimliği uygulamaları için diş hekimleri tarafından kolayca erişilebilen dokulardan verimli bir şekilde üretilebilen iPK hücreleri büyük bir potansiyele sahiptir.⁷⁶ Bu nedenle oral kaynaklı hücrelerin, özellikle diş hekimleri ve diş araştırmacıları için ideal bir iPK hücre kaynağı sağlamaları beklenmektedir. iPK hücreleri, rezorbe olan kreterin, periodontal dokuların, tükürük bezlerinin ve kaybedilen dişlerin yenilenmesi için özel bir öneme sahiptir.¹⁰ Bir rat modelinde, mine matriksproteinleri ile kombine edilmiş iPK hücreleri, sement, alveol kemiği ve periodontal ligament oluşumunu artırarak periodontal yenilenmeyi önemli ölçüde arttırmıştır.⁷⁷ Yakın zamanda yapılan in vitro çalışmalar, rat iPK hücrelerinin ameloblastlara⁷⁸ ve odontojenik mezenkimal hücrelere⁷⁹ farklılaştığını göstermiştir. iPK hücrelerinin tam olarak anlaşılabilmesi ve farklılaşmalarının kontrol edilebilmesi için daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. iPK hücreleri ile EK hücreleri arasındaki benzerliklere rağmen, bu pluripotent kök hücrelerin tam olarak aynı olup olmadığı belli değildir. Tüm iPK hücrelerinin de birbirine eşit olmadığı ve iPK hücrelerinin, eski fenotiplerinin epigenetik belleklerini muhafaza ettikleri ve bunun farklılaşma potansiyellerini sınırlandırabileceği gösterilmiştir.⁸⁰ Bu nedenle, daha EK benzeri iPK hücreleri yaratmak için epigenetik hafızayı atlayan iPK hücre kaynaklarının tespiti gerekmektedir.

Rejeneratif diş hekimliği için uygun kök hücre çeşitleri

Rejeneratif diş hekimliği için uygun kök hücreler, hastanın güvenliğini sağlamak için vücuttaki hücrelerin tam kontrolüne sahip olmalıdır. Bu nedenle, yalnızca erişkin MSC'ler şu anda gerçekçi bir klinik potansiyele sahiptir. MSC'ler tarafından kemik ve periodontal dokuların rejenerasyonu kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Dental doku mühendisliği için uygun kök hücreler aynı zamanda hedef doku/organa farklılaşabilmeli, kolayca toplanmalı ve hazırlanmalıdır.

Olası bir immün modülasyon özellikleri, daha fazla fayda sağlamak için kullanılabilir.

Diferansiasyon kapasitesi: Kemik iliği kaynaklı MSC'ler, özellikle orofasiyal kemik iliğinden elde edilenler ve periost kaynaklı kök hücreler, hücre kaynağının hedef doku ile uyumluluğundan dolayı alveolar kemik rejenerasyonu için uygun olabilir. Benzer şekilde, diş dokusundan türetilen MSCler dentin, pulpa ve periodontal dokuların rejenerasyonu için uygun olabilirler. Ancak yetişkin MSC'lerin farklılaşma kapasitesi mezenkimal köken ile sınırlıdır ve bu durum, epitelial ve mezenkimal dokuların etkileşimiyle oluşan dişler ve tükürük bezleri gibi karmaşık organların rejenerasyonu için kullanılmasına engel olur. Organ rejenerasyonunun sağlanması için, tek bir dokuya özgü kök hücrenin meme bezlerinin epitel bileşenlerini⁸¹ veya gastrik üniteleri⁸² oluşturması kapasitesine dayanarak organa özgü kök hücrelerin belirlenmesine odaklanılmıştır. Ancak günümüze dek dişlerde veya tükürük bezlerinde organogenik kapasiteye sahip postnatal bir kök hücre tanımlanamamıştır. Bu açıdan, pluripotent kök hücreler kompleks organların yenilenmesi için umut vericidir. Rat EK hücre agregatlarının üç boyutlu kültürü, bu hücrelerin organogenez kapasitesi olduğunu göstermiştir⁸³. Ancak ES hücrelerinin hücre tedavileri için kullanılması, immün sistem reddi ve tıbbi etik sorunlar nedeniyle mümkün olmamaktadır. Otolog şekilde hasta tarafından türetilen iPK hücreleri ile bu sorunların üstesinden gelinilebilir, ancak diş hekimliğinde iPK hücre tabanlı tedavileri gerçeğe dönüştürmek için öncelikle teknik zorlukların üstesinden gelinmelidir. iPK hücre tedavisinin başarılı bir şekilde uygulanması için bu hücrelerin, rejenerasyonu hedeflenen doku ve organlar için spesifik öncü hücreler oluşturacak şekilde nasıl uyarılabileceğini anlaşılmalıdır.

Kolay elde edilebilirlik: İliak kemikten alınan kemik iliği aspirasyonu ve ekstra-oral dokudan liposuction erişilebilirlik açısından diş hekimleri için kolay bir operasyon değildir. Orofasiyal kemik iliği, periost, tükürük bezleri ve diş dokuları ise diş hekimleri için erişilebilir kök hücre kaynaklarıdır. Ancak bu bölgelerden kök hücrelerin izole edilmesi, cerrahi işlemler, diş çekimi veya pulpektomi gerektirdiğinden uygun olmayabilir. Gömülü 20 yaş dişleri bir kök hücre kaynağı olsa da, tüm yetişkin hastalarda gömülü dişlerin çekilmesi gerekmemektedir. Yetişkin kök hücreler küçük miktarlarda bulunduğu için, homojen olarak izolasyonları zordur. Ancak diş hekimleri tarafından kolaylıkla elde edilebilen ve hücreleri hastalara en az rahatsızlık verecek şekilde kolaylıkla elde edilebilen bir doku olan dişeti, erişkin kök hücreler⁸⁴ ve iPK hücreleri⁸⁵ için uygun bir kaynak olarak görülmektedir.

İmmunomodülasyon: Dokuların onarımı ve rejenerasyonunun yanında anjiogenez, antiinflamasyon ve antiapoptoz gibi immünomodülatör MSC özellikleri tespit edilmiştir.⁸⁶ Son çalışmalar, MSC'lerin düşük doğal immünojeniteye sahip olduğunu göstermektedir.⁸⁷ MSC'lerin immünomodüler özellikleri, hücre transplantasyonunda bazı uygulamalar için onları diğer kök hücre türlerinden daha uygun hale getirebilir. Dişeti, gelecekte bağışıklıkla ilgili tedaviler için potansiyele sahip olabilecek umut verici bir kök hücre kaynağıdır.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar, oral ve maksillofasiyal bölgenin yetişkin kök hücrelerin zengin bir kaynağı olduğunu göstermiştir. Süt dişleri, daimi dişler ve dişeti gibi birçok intraoral doku ağız boşluğunda kolayca erişilebilir durumdadır. Bu nedenle tüm diş hekimleri, rejeneratif diş hekimliğinin ve tedavi sırasında kolayca elde edilebilecek ve gelecekte otolog kullanım için saklanabilecek kök hücrelerin önemini farkında olmalıdır. EK ve iPK hücreleri üzerine yapılan çalışmalar, dişler ve tükürük bezleri gibi oral dokuların karmaşık gelişim sürecini ortaya çıkarabilir. Otologrejeneratif tedavilerde kök hücrelerin kullanımı konusunda diş hekimlerini ve hastaları eğitmek ve kanıta dayalı uygulamaları yapmak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Slack J. Origin of stem cells in organogenesis. *Science*. 2008; 322(5907): 1498-501.
2. Vacanti JP, Langer R. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *The Lancet*. 1999; 354: 32-4.
3. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry—part I: stem cell sources. *Journal of prosthodontic research*. 2012; 56(3): 151-65.
4. Kaigler D, Mooney D. Tissue engineering's impact on dentistry. *Journal of dental education*. 2001; 65(5): 456-62.
5. Koyano K. Toward a new era in prosthodontic medicine. *Journal of prosthodontic research*. 2012; 56(1): 1-2.
6. Kirkwood KL. . Periodontal Diseases and Oral Bone Loss. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2008: 510-3.
7. Atwood DA. Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1971; 26(3): 266-79.
8. Darby I, Chen S, De Poi R. Ridge preservation: what is it and when should it be considered. *Australian dental journal*. 2008; 53(1): 11-21.
9. Egusa H, Saeki M, Doi M, Fukuyasu S, Matsumoto T, Kamisaki Y, et al. A small-molecule approach to bone regenerative medicine in dentistry. *Journal of Oral Biosciences*. 2010; 52(2): 107-18.
10. Egusa H. [iPS cells in dentistry]. *Clinical calcium*. 2012; 22(1): 67-73.
11. Lin NH, Gronthos S, Mark Bartold P. Stem cells and future periodontal regeneration. *Periodontology* 2000. 2009; 51(1): 239-51.
12. Izumi Y, Aoki A, Yamada Y, Kobayashi H, Iwata T, Akizuki T, et al. Current and future periodontal tissue engineering. *Periodontology* 2000. 2011; 56(1): 166-87.
13. Ueda M, Yamada Y, Kagami H, Hibi H. Injectable bone applied for ridge augmentation and dental implant placement: human progress study. *Implant dentistry*. 2008; 17(1): 82-90.
14. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Kohgo T, Hibi H, Nagasaka T, et al. Injectable tissue-engineered bone using autogenous bone marrow-derived stromal cells for maxillary sinus augmentation: clinical application report from a 2–6-year follow-up. *Tissue Engineering Part A*. 2008; 14(10): 1699-707.
15. Oshima M, Mizuno M, Imamura A, Ogawa M, Yasukawa M, Yamazaki H, et al. Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. *PloS one*. 2011; 6(7): e21531.
16. Lombaert IM, Knox SM, Hoffman MP. Salivary gland progenitor cell biology provides a rationale for therapeutic salivary gland regeneration. *Oral diseases*. 2011; 17(5): 445-9.
17. Luxameechanporn T, Hadlock T, Shyu J, Cowan D, Faquin W, Varvares M. Successful myoblast transplantation in rat tongue reconstruction. *Head & neck*. 2006; 28(6): 517-24.
18. Shah R, Sinanan A, Knowles J, Hunt N, Lewis M. Craniofacial muscle engineering using a 3-dimensional phosphate glass fibre construct. *Biomaterials*. 2005; 26(13): 1497-505.
19. Yu H, Yang X, Cheng J, Wang X, Shen SG. Distraction osteogenesis combined with tissue-engineered cartilage in the reconstruction of condylar osteochondral defect. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011; 69(12): e558-e64.
20. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2006; 26(4).
21. Kubo T, Doi K, Hayashi K, Morita K, Matsuura A, Teixeira ER, et al. Comparative evaluation of bone regeneration using spherical and irregularly shaped granules of interconnected porous hydroxylapatite. A beagle dog study. *Journal of prosthodontic research*. 2011; 55(2): 104-9.
22. Yamankoç G, Gamze A. İnsan dişlerinin doku mühendisliğindeki önemi The importance of human teeth in tissue engineering. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2010; 44(1): 33.
23. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *cell*. 2007; 131(5): 861-72.
24. Horwitz E, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2005; 7(5): 393-5.
25. Egusa H, Iida K, Kobayashi M, Lin TY, Zhu M, Zuk PA, et al. Downregulation of extracellular matrix-related gene clusters during osteogenic differentiation of human bone marrow-and adipose tissue-derived stromal cells. *Tissue engineering*. 2007; 13(10): 2589-600.
26. Derubeis AR, Cancedda R. Bone marrow stromal cells (BMSCs) in bone engineering: limitations and recent advances. *Annals of biomedical engineering*. 2004; 32(1): 160-5.

27. Harada H, Kettunen P, Jung H-S, Mustonen T, Wang YA, Thesleff I. Localization of putative stem cells in dental epithelium and their association with Notch and FGF signaling. *The Journal of cell biology*. 1999; 147(1): 105-20.
28. Butler WT, Ritchie HH, Bronckers AL, editors. Extracellular matrix proteins of dentine. Ciba Foundation Symposium 205-Dental Enamel; 1997: Wiley Online Library.
29. Ruch JV. Odontoblast commitment and differentiation. *Biochemistry and cell biology*. 1998; 76(6): 923-38.
30. Nevins M, Kao RT, McGuire MK, McClain PK, Hinrichs JE, McAllister BS, et al. Platelet-derived growth factor promotes periodontal regeneration in localized osseous defects: 36-month extension results from a randomized, controlled, double-masked clinical trial. *Journal of periodontology*. 2013; 84(4): 456-64.
31. Kitamura C, Kimura K, Nakayama T, Terashita M. Temporal and spatial expression of c-jun and jun-B proto-oncogenes in pulp cells involved with reparative dentinogenesis after cavity preparation of rat molars. *Journal of dental research*. 1999; 78(2): 673-80.
32. Akiyama K, Chen C, Gronthos S, Shi S. Lineage differentiation of mesenchymal stem cells from dental pulp, apical papilla, and periodontal ligament. *Odontogenesis: Methods and Protocols*. 2012: 111-21.
33. Seo B-M, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *The Lancet*. 2004; 364(9429): 149-55.
34. Gronthos S, Mrozik K, Shi S, Bartold P. Ovine periodontal ligament stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Calcified tissue international*. 2006; 79(5): 310-7.
35. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo B-M, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS one*. 2006; 1(1): e79.
36. Seo B-M, Miura M, Sonoyama W, Coppe C, Stanyon R, Shi S. Recovery of stem cells from cryopreserved periodontal ligament. *Journal of dental research*. 2005; 84(10): 907-12.
37. Wang L, Shen H, Zheng W, Tang L, Yang Z, Gao Y, et al. Characterization of stem cells from alveolar periodontal ligament. *Tissue Engineering Part A*. 2010; 17(7-8): 1015-26.
38. Ten Cate A. The role of epithelium in the development, structure and function of the tissues of tooth support. *Oral diseases*. 1996; 2(1): 55-62.
39. Modino SA, Sharpe PT. Tissue engineering of teeth using adult stem cells. *Archives of Oral Biology*. 2005; 50(2): 255-8.
40. Stanislawski L, Carreau J, Pouchelet M, Chen Z, Goldberg M. In vitro culture of human dental pulp cells: some aspects of cells emerging early from the explant. *Clinical oral investigations*. 1997; 1(3): 131-40.
41. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97(25): 13625-30.
42. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher L, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *Journal of dental research*. 2002; 81(8): 531-5.
43. Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, Stukart-Parsons GC, Gomes Massironi S, Pereira LV, et al. Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers. *Cells Tissues Organs*. 2007; 184(3-4): 105-16.
44. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of endodontics*. 2007; 33(4): 377-90.
45. Sloan A, Smith A. Stem cells and the dental pulp: potential roles in dentine regeneration and repair. *Oral diseases*. 2007; 13(2): 151-7.
46. Jo Y-Y, Lee H-J, Kook S-Y, Choung H-W, Park J-Y, Chung J-H, et al. Isolation and characterization of postnatal stem cells from human dental tissues. *Tissue engineering*. 2007; 13(4): 767-73.
47. Garant PR. *Oral cells and tissues*: Quintessence Publishing (IL); 2003.
48. Izumi K, Tobita T, Feinberg S. Isolation of human oral keratinocyte progenitor/stem cells. *Journal of dental research*. 2007; 86(4): 341-6.
49. Izumi K, Feinberg SE, Terashi H, Marcelo CL. Evaluation of transplanted tissue-engineered oral mucosa equivalents in severe combined immunodeficient mice. *Tissue engineering*. 2003; 9(1): 163-74.
50. Izumi K, Feinberg S, Iida A, Yoshizawa M. Intraoral grafting of an ex vivo produced oral mucosa equivalent: a preliminary report. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003; 32(2): 188-97.
51. Fell HB. The osteogenic capacity in vitro of periosteum and endosteum isolated from the limb skeleton of fowl embryos and young chicks. *Journal of anatomy*. 1932; 66 (Pt 2): 157.
52. Allen MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone*. 2004; 35(5): 1003-12.

53. Wang Q, Huang C, Zeng F, Xue M, Zhang X. Activation of the Hh pathway in periosteum-derived mesenchymal stem cells induces bone formation in vivo: implication for postnatal bone repair. *The American journal of pathology*. 2010; 177(6): 3100-11.
54. Ball MD, Bonzani IC, Bovis MJ, Williams A, Stevens MM. Human periosteum is a source of cells for orthopaedic tissue engineering: a pilot study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011; 469(11): 3085-93.
55. Man YG, Ball WD, Marchetti L, Hand AR. Contributions of intercalated duct cells to the normal parenchyma of submandibular glands of adult rats. *The Anatomical Record*. 2001; 263(2): 202-14.
56. Kishi T, Takao T, Fujita K, Taniguchi H. Clonal proliferation of multipotent stem/progenitor cells in the neonatal and adult salivary glands. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006; 340(2): 544-52.
57. Matsumoto S, Okumura K, Ogata A, Hisatomi Y, Sato A, Hattori K, et al. Isolation of tissue progenitor cells from duct-ligated salivary glands of swine. *Cloning and stem cells*. 2007; 9(2): 176-90.
58. Sato A, Okumura K, Matsumoto S, Hattori K, Hattori S, Shinohara M, et al. Isolation, tissue localization, and cellular characterization of progenitors derived from adult human salivary glands. *Cloning and stem cells*. 2007; 9(2): 191-205.
59. Nanduri LS, Maimets M, Pringle SA, van der Zwaag M, van Os RP, Coppes RP. Regeneration of irradiated salivary glands with stem cell marker expressing cells. *Radiotherapy and Oncology*. 2011; 99(3): 367-72.
60. Mizuno H, Tobita M, Orbay H, Uysal AC, Lu F. Adipose-Derived Stem Cells as a Novel Tool for Future Regenerative Medicine. *Stem Cells and Cancer Stem Cells, Volume 12*: Springer; 2014. p. 165-74.
61. Peng L, Jia Z, Yin X, Zhang X, Liu Y, Chen P, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, cartilage, and adipose tissue. *Stem cells and development*. 2008; 17(4): 761-74.
62. Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R, et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2009; 38(3): 201-9.
63. Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Aldini NN, Fini M, Parrilli A, et al. Dose-dependent effect of adipose-derived adult stem cells on vertical bone regeneration in rabbit calvarium. *Biomaterials*. 2010; 31(13): 3527-35.
64. Tobita M, Uysal AC, Ogawa R, Hyakusoku H, Mizuno H. Periodontal tissue regeneration with adipose-derived stem cells. *Tissue Engineering Part A*. 2008; 14(6): 945-53.
65. Ishizaka R, Iohara K, Murakami M, Fukuta O, Nakashima M. Regeneration of dental pulp following pulpectomy by fractionated stem/progenitor cells from bone marrow and adipose tissue. *Biomaterials*. 2012; 33(7): 2109-18.
66. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; 282(5391): 1145-7.
67. Wobus AM, Boheler KR. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiological reviews*. 2005; 85(2): 635-78.
68. Shamis Y, Hewitt KJ, Carlson MW, Margvelashvili M, Dong S, Kuo CK, et al. Fibroblasts derived from human embryonic stem cells direct development and repair of 3D human skin equivalents. *Stem cell research & therapy*. 2011; 2(1): 1.
69. Kang HK, Roh S, Lee G, Hong S-D, Kang H, Min B-M. Osteogenic potential of embryonic stem cells in tooth sockets. *International journal of molecular medicine*. 2008; 21(5): 539-44.
70. İnanç B, Elçin AE, Elçin YM. In vitro differentiation and attachment of human embryonic stem cells on periodontal tooth root surfaces. *Tissue Engineering Part A*. 2009; 15(11): 3427-35.
71. Ning F, Guo Y, Tang J, Zhou J, Zhang H, Lu W, et al. Differentiation of mouse embryonic stem cells into dental epithelial-like cells induced by ameloblasts serum-free conditioned medium. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010; 394(2): 342-7.
72. Bluteau G, Luder H, De Bari C, Mitsiadis T. Stem cells for tooth engineering. *Eur Cell Mater*. 2008; 16(1): 9.
73. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(10): 5807-12.
74. Seo B, Sonoyama W, Yamaza T, Coppe C, Kikuri T, Akiyama K, et al. SHED repair critical-size calvarial defects in mice. *Oral diseases*. 2008; 14(5): 428-34.
75. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *cell*. 2006; 126(4): 663-76.
76. Yan X, Qin H, Qu C, Tuan RS, Shi S, Huang GT-J. iPS cells reprogrammed from human mesenchymal-like stem/progenitor cells of dental tissue origin. *Stem cells and development*. 2010; 19(4): 469-80.

77. Duan X, Tu Q, Zhang J, Ye J, Sommer C, Mostoslavsky G, et al. Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration. *Journal of cellular physiology*. 2011; 226(1): 150-7.
78. Arakaki M, Ishikawa M, Nakamura T, Iwamoto T, Yamada A, Fukumoto E, et al. Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation. *Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287(13): 10590-601.
79. Otsu K, Kishigami R, Oikawa-Sasaki A, Fukumoto S, Yamada A, Fujiwara N, et al. Differentiation of induced pluripotent stem cells into dental mesenchymal cells. *Stem cells and development*. 2011; 21(7): 1156-64.
80. Polo JM, Liu S, Figueroa ME, Kulalert W, Eminli S, Tan KY, et al. Cell type of origin influences the molecular and functional properties of mouse induced pluripotent stem cells. *Nature biotechnology*. 2010; 28(8): 848-55.
81. Stingl J, Eirew P, Ricketson I, Shackleton M, Vaillant F, Choi D, et al. Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells. *Nature*. 2006; 439(7079): 993-7.
82. Barker N, Huch M, Kujala P, van de Wetering M, Snippert HJ, van Es JH, et al. Lgr5+ ve stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. *Cell stem cell*. 2010; 6(1): 25-36.
83. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, Kawada M, Sakakura E, Okuda S, et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*. 2011; 472(7341): 51-6.
84. Marynka-Kalmani K, Treves S, Yafee M, Rachima H, Gafni Y, Cohen MA, et al. The lamina propria of adult human oral mucosa harbors a novel stem cell population. *Stem Cells*. 2010; 28(5): 984-95.
85. Egusa H, Okita K, Kayashima H, Yu G, Fukuyasu S, Saeki M, et al. Gingival fibroblasts as a promising source of induced pluripotent stem cells. *PloS one*. 2010; 5(9): e12743.
86. Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*. 2007; 110(10): 3499-506.
87. Rasmusson I, Uhlin M, Le Blanc K, Levitsky V. Mesenchymal stem cells fail to trigger effector functions of cytotoxic T lymphocytes. *Journal of leukocyte biology*. 2007; 82(4): 887-93.

Yazışma Adresi:

Kübra Gülnur TOPSAKAL
Erciyes Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti AD
Melikgazi, Kayseri, Türkiye
Tel : +90 536 975 90 13
Faks : +90 352 438 06 57
E-mail: gulnurbarut@hotmail.com