



PERİODONTAL REJENERASYONDA KÖK HÜCRENİN YERİ IMPORTANCE OF STEM CELL IN PERIODONTAL REGENERATION

Dr. Erkan ÖZCAN*

Dt. Sevil Sema ATUĞ ÖZCAN**

Makale Kodu/Article code: 210
Makale Gönderilme tarihi: 15.10.2009
Kabul Tarihi: 13.01.2010

ÖZET

Periodontal hastalıklar dişlerin etrafında sert ve yumuşak dokuları etkileyen iltihabi hastalıklardır. Bu hastalıklar dişetin iltihabi hastalığı olan gingivitisle başlar. Tedavi edilmezse birtakım faktörlere bağlı olarak dişi destekleyen dokuların yıkımına, dişlerin mobilitesine ve hatta diş kayıplarına neden olabilirler. Periodontal tedaviler, genel olarak oluşan bu iltihabi durumun giderilmesi, doku yıkımının durdurulması ve hatta rejeneratif bir takım tedaviler uygulayarak kaybedilen dokuların tekrar kazanılmasını hedeflemektedir. Ancak bu rejeneratif uygulamalarda periodontal doku kazanımları sınırlı düzeyde olmaktadır. Bununla birlikte kök hücre ve doku mühendisliğindeki son gelişmeler sayesinde dental öncül hücreler, periodontitisin tedavisi, diş çürükleri ve pulpanın iyileştirilmesinde, kraniofasial kemik ve diş dokularının rejenerasyonunda ve hatta tam olarak dişin yerine konmasında yeni yaklaşım olarak dikkati çekmektedir. Bu derlemede periodontal rejenerasyon ve dental kaynaklı kök hücre çalışmalarının önemi ve gelecekteki yerinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, Rejenerasyon, Kök hücre

ABSTRACT

Periodontal diseases are disorders that affect the soft and hard tissues surrounding teeth. These diseases start with gingivitis, which is the inflammatory stage of the gingiva, and if untreated may end up with the breakdown of the tissues that support the teeth, mobility and finally the loss of teeth. The aim of the periodontal treatments are generally to resolve this inflammatory problem, to stop the tissue breakdown and regain the lost tissue by applying certain regenerative procedures. However, a limited amount of periodontal tissue is regained after these applications. On the other hand, as the stem cell and tissue engineering technology improves, great attention is paid to utilize dental progenitor cells for the treatment of periodontitis and dental caries, to regenerate craniofacial hard and soft tissues, and even to replace a missing tooth. In this review, the importance and future of the studies about dental stem cells and periodontal regeneration were assessed.

Key Words: Periodontitis, Regeneration, Stem cell

GİRİŞ

Periodontitis etkilenen dişin etrafındaki destek dokuların, özellikle periodontal ligament fiberlerinin ve kemiğin yıkımıyla karakterize periodontal dokuların inflamatuvar hastalığıdır. Bu destek dokuların yıkımı erişkinlerde diş kayıplarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Periodontitisin etyolojik faktörleri

ve tedavisi hakkında çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir.¹⁻³ Periodontal rejenerasyon işlemleri, otojen kemik greftleri, allogreftler ve alloplastik materyaller, membranlar ve büyüme faktörleri kullanılarak kaybolan alveoler kemiğin tekrar kazanılması üzerinde odaklanılmıştır. Buna rağmen, periodontal doku rejenerasyonunda kazanımlar hep sınırlı ölçülerde

* Mareşal Çakmak As. Hast. Ağız ve Diş Sağlığı Mrk./ERZURUM Periodontolog

** Atatürk Üniversitesi Diş Hek.Fak. Ortodonti AD. Doktora Öğrencisi



gerçekleşmiş, bu da araştırmacıları son yıllarda üzerinde yoğunlaşılacak kök hücre çalışmalarına yönlendirmiştir.

Kök hücre, vücutta çok uzun süre bölünmeye devam ederek kendini yenileyebilen ve farklılaşmış hücreler oluşturabilen farklılaşmamış hücredir. Bir başka deyişle farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip olan hücrelere kök hücre denir.⁴ Yumurta ve sperm hücrelerinin birleşmesi sonucunda oluşan fertilize yumurta ya da zigot bölünerek iki hücreli erken embriyoyu oluştururlar. Erken embriyo hücreleri totipotent'tir. Totipotent hücreler tüm hücre tiplerini içeren tam organizmayı oluşturabilecek kapasiteye sahiptirler. Gebeliğin yaklaşık 7. ve 8. gününde artık zigot yaklaşık 100-150 hücreye bölünmüştür. Bu hücre kitlesi hala farklılaşmamıştır. Embriyonik kök hücreleri denilen bu hücreler 200 farklı hücre tipine dönüşme yeteneğine sahiptirler. Ancak tek başlarına organizmayı meydana getiremezler. Bu nedenle bu hücrelere pluripotent hücre denilmektedir. Embriyonik kök hücreler farklılaşarak birçok farklı hücre tipine dönüştüğünde farklılaşma kabiliyetlerini kaybetmişlerdir. Bununla birlikte erişkin kök hücrelerin küçük bir kısmı bu özelliklerini korurlar. Dokuları yenileme ve tamir etme özelliği bulunan bu hücrelere multipotent hücreler denilmektedir.⁴⁻⁷

Kök hücre tedavisi ilk olarak 1950' li yıllarda farelerin kordon kanı greftleri ile çeşitli hastalıkların tedavisinde denenmiştir.⁴ Daha sonraki dönemlerde in vitro fertilizasyon kliniklerinden alınan fazla embriyolar kullanılarak insan embriyonik kök hücrelerin üretilmesine yönelik çalışmalar başlamıştır. 1998'de ilk insan embriyonik kök hücreleri kültüre edilebilmiştir.⁸ Embriyonik kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşma potansiyelleri oldukça yüksek olmasına rağmen erişkin kök hücrelerinin de uygun ortam şartlarında uygun uyarılarla kendini yenileme ve farklılaşma potansiyelleri bulunmaktadır. Üzerinde en çok çalışılmış erişkin kök hücreleri hematopoetik kök hücreleridir ve kendini yenileme özelliklerinin yanında tek hücre olarak tüm matür kan hücrelerine diferansiyasyon olabilmektedir. Hematopoetik kök hücreler dışında nöronal kök hücreler, epidermal kök hücreler ve mezenseşimal kök hücreler de farklılaşma özelliklerine

sahiptirler.^{4,7} Kök hücrelerin gerekli olan hücrelere farklılaşma yeteneği, bu hücrelerin tip-1 diabet, kalp hastalıkları, romatoid artrit, osteoartrit, karaciğer hastalıkları, kan hastalıkları gibi birçok hastalığın tedavisinde alternatif olarak görülmesine sebep olmuştur.^{5,6}

Son yıllarda periodontal ligament, dental papilla veya dental folikül gibi dental dokulardan kolaylıkla elde edilebilen farklılaşmamış hücrelerle ilgili çalışmalar başlamıştır. Bu çalışmalarda oral dokulardan odontogenetik progenitor hücrelerin ayrıştırılması üzerinde yoğunlaşmıştır. Periodontal ligament ve pulpadan elde edilen mezenseşimal hücreler ile kemik iliği kaynaklı mezenseşimal hücreler arasında morfolojik ve fenotipik özellikleri açısından bir fark olmadığı tespit edilmiştir.⁹ Dental kaynaklı kök hücreler periodontitisin tedavisi, diş çürükleri veya pulpanın iyileşmesi, kraniofasial ve alveoler kemik rejenerasyonunda yeni bir yaklaşım olarak görülmektedir.¹⁰ Bu derlemede amaç periodontal rejeneratif uygulamalarda böylesine yeni bir uygulamanın önemini gerçekleştiren çalışmaları incelemek ve gelecekte kök hücre tedavisinin periodontoloji alanındaki uygulanabilirliğini tartışmaktır.

PERİODONTAL REJENERASYON VE KÖK HÜCRE ÇALIŞMALARI

Periodontal rejenerasyon kaybedilen periodontal dokuların bir takım önemli yara iyileşmesi olaylarıyla tamamen orijinal yapı ve fonksiyonunun tekrar kazandırılması olarak tanımlanmaktadır. Periodontal rejeneratif işlemler, inflamasyon nedeniyle yıkıma uğramış dişeti bağ dokusunun rejenerasyonunu, sement formasyonunu, yıkılan kemiğin restorasyonunu ve kök yüzeyine periodontal ataşmanın yeniden oluşmasını hedeflemektedir. Periodontal yara iyileşmesi ve rejenerasyon oldukça karmaşık bir süreçtir, çünkü yeniden yapılanma olayında çok sayıda hücre (epitel hücreleri, fibroblastlar, osteoblastlar, sementoblastlar, periodontal ligament hücreleri) görev alır.¹¹ Vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi periodontal rejenerasyonda da yara iyileşmesi belirli bir düzen ve program içerisinde olmaktadır. Yara iyileşmesi süresince doku kendi kendini tamir etmektedir. Bu süreç her biri iç içe geçmiş birbirini takip edecek şekilde olmaktadır ve inflamasyon, granülasyon ve



yeni dokuların şekillendiği remodeling sürecidir. Her bir fazın durumu lokal, sistemik faktörlere ve yara morfolojisine göre değişiklik gösterir. İyileşme sürecinde dokuların yapı ve fonksiyonları tamamen restore edilemez. Halbuki rejenerasyonda orijinal dokuların yapı ve fonksiyonlarına benzer bir tamir oluşmaktadır.¹²

Periodontal dokuların rejenerasyonunda yaklaşım, rejenerasyonun elde edilmesinde kritik önemi olan bu hücrelerin fonksiyonlarının düzenleyicileri ve aktivatörlerinin kullanımını kapsamaktadır.¹³ Bu amaçla yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve bariyer membran teknikleri rejeneratif kapasitesi olmayan ya da az olan periodontal dokuların dışarıda bırakılarak rejeneratif özelliği bulunan dokulardan kaynaklı hücrelerle yara repopülasyonuna izin vermek ve bu oluşum için yer oluşturmak amacıyla kullanılırlar.¹⁴ Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği dışında hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde çeşitli büyüme faktörlerinin etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur.^{7,11,13} Biyodüzenleyiciler, doku fonksiyonlarını yönlendirme yeteneği olan materyaller, proteinler ve faktörlerdir. Bu faktörler dokuya olan etkileri nedeniyle yara iyileşmesini yönlendirebilirler. Bu amaçla trombositlerden izole edilen platelet derived büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve kemik morfogenetik proteinler, mine matriks proteinleri gibi çok sayıda proteinin hücrel olaylara etkileri incelenmiştir. Genel olarak büyüme faktörleri, hücrelerin göç, çoğalma ve farklılaşma gibi biyolojik olaylarda anahtar düzenleyici görevler üstlenmişlerdir.¹¹ Son yıllarda ise organize diş dokularını yenileyebilen dental kök hücrelerin tanımlanması, postnatal kök hücrelerin travma, kanser, çürük ve periodontal hastalıkların tedavisinde yeni ümit ışığı olmuştur. Araştırmalar dental folikül ve periodontal ligamentten izole edilen kök hücrelerin uygun bir tetikleyici olduğu zaman osteoblast, sementoblast, veya periodontal ligament hücrelerine dönüşebilme kapasitesine sahip olduklarını öne sürmektedir.^{11,12} Bu hücrelerin periodontal yara iyileşmesi ve normal doku homeostasisinde önemli bir kaynak olduğuna inanılmaktadır.¹²

Pulpa içeriğindeki farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin, dentin şekillendiren odontoblastlara farklı-

laşma özelliğine sahip olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalarda, direkt pulpa kaplamasında kemik morfogenetik proteinlerin, pulpada bulunan farklılaşmamış mezenşimal hücreleri odontoblastlara farklılaştırdığı gözlemlenmiştir.¹⁵ Bu çalışmalar araştırmacıları pulpada bulunan mezenşimal hücrelerin farklılaşma güçlerini araştırmaya yöneltmiştir.¹⁶ Gronthos ve ark.¹⁷ insanlarda topladıkları 3. molar dişlerin pulparlarından elde ettikleri kök hücre ve kemik iliğinden izole ettikleri kök hücreleri farelere subkutan olarak enjekte etmişlerdir. Elektron mikroskopik incelemede dental pulpa kaynaklı mezenşimal kök hücre enjekte edilen farelerde globuler yapıda mineralize, primer dentine benzeyen yapı olduğu, kemik iliği kaynaklı mezenşimal kök hücrelerin enjekte edildiği farelerde ise ektopik lamellere benzer kemiğin oluştuğunu gözlemişlerdir. Gronthos ve ark.¹⁸ tarafından gerçekleştirilen benzer bir çalışmada insanlardan elde edilen yine pulpal kaynaklı kök hücrelerin dentin/pulpa benzeri yapı oluşturma kabiliyeti olduğunu ancak kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin osteosit içeren lameller kemik oluşturduğu bildirmişlerdir. Batuoli ve ark.¹⁹ nın gerçekleştirdikleri çalışmalarında da osteogenesizin kemik iliği kaynaklı ve pulpa kaynaklı kök hücrelerle farklı mekanizmalarla gerçekleştiği gözlemişlerdir. Abukawa ve ark.²⁰ ise hayvan çalışmalarında iliak kemikten elde ettikleri kök hücrelerin de implante edildikleri bölgede yeni kemik oluşumuyla birlikte küçük diş benzeri organize dentin, pulpa ve periodontal ligament benzeri yapılar oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Miura ve ark.¹⁶ 7-8 yaşlarında çocuklardan çektikleri süt dişlerinin kuronlarından elde ettikleri artık pulparı birtakım işlemlerden geçirecek kök hücre izole etmişler ve bu hücrelerin enjekte edilen farelerde dentin benzeri yapı oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, süt dişi pulpasından elde edilen kök hücrelerin yeni kemik oluşturduğu ancak oluşan yeni kemiğin kök hücrelerin direkt olarak osteoblastlara farklılaşmasından kaynaklanmadığı, osteojenik hücrelere osteoindiktif etkide bulunması nedeniyle oluşturduğu bildirilmiştir. Bu bilgi süt dişlerinin, altında bulunan daimi dişler için yalnızca yer tutucu özelliği olmadığı aynı zamanda daimi dişlerin sürmesi sırasında yeni kemik formasyonu oluşmasını indüklediğini göstermektedir. Bu çalışmadan süt dişlerinden elde edilen kök hücrelerin proliferasyon ve multipotansiyel

farklılaşma özelliğinin olduğu ve belkide süt dişlerinden elde edilen kök hücrelerin, zarar görmüş diş yapılarının tamirinde, kemik iyileşmesinin uyarılmasında, sinir ve dejeneratif hastalıkların tedavisinde ideal bir kaynak olabileceği anlaşılmaktadır. Anderson ve ark.²¹ pulpal kaynaklı kök hücrelerin farklılaşma potansiyelini süpernümerer dişler üzerinde araştırmış ve bu dişlerden elde edilen kök hücrelerin farklılaşmalarının iyi olduğunu gözlemlemiştir. Bu çalışmada süpernümerer dişlerin dental kaynaklı kök hücre izolasyonunda kaynak olabileceği görülmektedir.

Pulpal kaynaklı kök hücre çalışmalarından bir diğeri 2009 yılında Süzergöz ve ark.²² tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, insandan aldıkları gömülü 3. molar diş pulpasını steril ortamda çıkararak kök hücre izole etmişlerdir. Bu çalışmada pulpa dokusunun kök hücre içeriği ve farklılaşma gücü araştırılmıştır. Benzer çalışma Stevens ve ark.²³ tarafından çekimli ortodontik tedavi gören hastalardan çekilen premolar dişlerin pulpalarından elde edilen kök hücrelerle gerçekleştirilmiştir. Her iki çalışmada da dental pulpa hücrelerinin kök hücre içeriği ve bu hücrelerin çoğalma yeteneğini belirlemek amacıyla yapılan flowsitometrik analizde yüksek oranda CD34 eksprese ettiği gözlemlenmiştir. CD34 ekspresyonunun hücrelerde farklılaşmanın kaynağı olduğu ve kök hücrelerin farklılaşmaya başladığında hücre yüzeyinde bu molekülün eksprese edildiği bildirilmektedir. Araştırmalarda diş pulpasından elde edilen kök hücrelerin, diğer kaynaklardan elde edilen kök hücrelerden daha fazla farklılaşma özelliği olduğu bildirilmektedir. Bu fark, diş pulpasından elde edilen mezenşimal kök hücrelerin potansiyel klinik uygulamaları için bir ümit ışığı olmuş ve klinisyenleri pulpa mezenşimal hücreleri periodontal defektlerde kullanmaları için teşvik etmiştir.

PERİODONTAL TEDAVİDE KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Çalışmalar, araştırmacıları dental kaynaktan elde edilen kök hücreleri periodontal defektlerde kullanmaya yönlendirmiş ve bu konu üzerinde yoğunlaşmalarına neden olmuştur. Ayrıca periodontal ligamentin zengin ve farklı hücre çeşitleri içermesi dikkatleri çekmiştir. 1998 yılında Lang²⁴ domuzlarda alveoler kemikten ve periodontal ligamentten elde ettiği hücreleri kültür ortamında çoğaltarak gerçek-

leştirdiği çalışmasında öncül hücrelerin kalsifiye doku oluşturduğunu ve periodontal rejenerasyonda çok önemli görev üstlendiğini belirtmiştir. Shi ve ark.²⁵ gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda da dental yapılarda bulunan mezenşimal hücrelerin dental dokuların rejenerasyonu için potansiyel kök hücre kaynağı olduğunu bildirmişlerdir. İnsan periodontal ligamentinden mezenşimal kök hücrelerinin belirlenmesi ve izolasyonu ilk defa 2004 yılında gerçekleştirilmiştir. Seo ve ark.²⁶ gömülü 3. molar dişlerin periodontal ligamentlerinden elde ettikleri mezenşimal kaynaklı kök hücreleri uyguladıkları kemirgenlerde sement ve periodontal doku benzeri yapı oluştuğunu gözlemlemiştir. Bu çalışma sonucunda postnatal periodontal ligamentten elde edilen kök hücrelerin yüksek proliferatif özelliklerinin olduğu, sement ve periodontal ligament hücrelerini rejener etme kabiliyetine sahip olduğu gösterilmiştir. Gronthos ve ark.²⁷ nin gerçekleştirdikleri hayvan çalışmalarında da periodontal ligamentten elde edilen kök hücrelerin periodontal hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği vurgulanmıştır.

Su-Hwan ve ark.²⁸ çalışmalarında, köpeklerde peri-implant defekt modeli oluşturmuşlar ve periodontal ligamentten ve kemik iliğinden elde ettikleri kök hücreleri defekt bölgesine uygulayarak yeni kemik oluşumu açısından değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda histomorfolojik olarak yapılan değerlendirilmede, yeni kemik oluşumunun, kemik iliğinden kaynaklı mezenşimal kök hücrelerle tedavi edilen defekt bölgesinde yüksek olduğu, periodontal ligamentten elde edilen kök hücrelerle tedavi edilen defekt bölgesinde kemik oluşumunun nispeten azaldığını ve son olarak hücresiz kullanılan hidroksi apatit / trikalsiyum fosfat konulan defekt bölgesinde kemik oluşumunun en az seviyede olduğunu gözlemlemiştir. Li-yu ve ark.²⁹ domuzlardan otojen olarak periodontal ligamentten izole ettikleri kök hücreleri periodontal defekte uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmada da periodontal ligament kök hücrelerinin periodontal dokuları rejener etme kabiliyetlerinin olduğunu belirtmişlerdir.

Periodontal defektlerin tedavisinde kök hücre kullanımının etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda yalnızca dental kaynaktan elde edilen kök hücreler kullanılmamıştır. Chun-Jia ve ark.³⁰ hayvan çalışmalarında kemik iliğinden izole ettikleri kök hücreleri

polisakkarit- polylaktik asit ile karıştırıp, oluşturdukları periodontal defekte uygulamışlar ve kemik oluşumunun yalnızca kök yüzeyi kazıma ve cerrahi işlemlerin uygulandığı tedavi yöntemlerinden daha iyi sonuçları olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kemik iliğinden alınan kök hücrelerin polisakkarit-polilaktik asit ile periodontal rejenerasyonda kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Morukuni ve ark.³¹ farelerin yağ dokularından elde ettikleri kök hücreleri periodontal defektlerde uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmada yağ dokusundan elde edilen kök hücrelerin periodontal rejenerasyonda iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmayla insanlarda uygulanan liposuction yöntemiyle yağ alımından elde edilebilecek kök hücrelerin hem yüksek kalitede olabileceği hem de morbiditenin daha az olacağı belirtilmiştir. Bu çalışmada yağ dokusundan elde edilen kök hücrelerin periodontal hastalığın tedavisinde ileride kullanılabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışma gibi yağ dokusundan elde edilen kök hücrelerle ilgili olarak birçok çalışma gerçekleştirilmiş ve sonuç olarak bu kök hücrelerin farklılaşma güçlerinin iyi olduğu, kemik rejenerasyonunda oldukça iyi sonuçlar verdiğini bildirilmiştir.³²⁻³⁵

2005 yılında Kawacuci ve ark.³⁶, hastaların iliak kemiklerinden izole ettikleri mezenseşimal kök hücreleri periodontal cerrahi işlem sırasında kemik defektlerine uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmada, klinik sonuçların oldukça başarılı olduğunu belirtmişlerdir. 2006 yılında ise Yamada ve ark.³⁷ aynı şekilde hastanın iliak kemiğinden izole ettikleri mezenseşimal hücrelerini yine hastanın periferik kanından elde ettikleri plateletten zengin plazma ile karıştırarak oluşturdukları jeli periodontal defekte uygulamışlardır. Bu klinik vaka uygulamasında da radyografik olarak kemik oluşumunun jelin uygulandığı alanda oldukça iyi olduğu, cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancının olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar gibi daha bir çok çalışma ve makalelerde periodontal defektlerin tedavisinde kök hücre uygulamalarının klinik sonuçlarının iyi olduğu ve periodontal hastalık tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak görüldüğü anlaşılmaktadır.^{9,10,38,39,40,41}

Pulpa ve periodontal ligamentten elde edilen kök hücrelerden başka bir diğer dental kaynaklı kök hücre kaynağı dental papilla ve dental foliküldür. Sonoyoma ve ark.⁴² dental papillanın apikal parçasından elde ettiği kök hücreleri, farklılaşma ve odon-

toblastlara dönüşme açısından, periodontal ligament hücreleriyle karşılaştırdığı bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışma sonucunda dental papilladan elde edilen kök hücrelerin periodontal ligament kaynaklı kök hücrelere göre çok daha fazla proliferasyon özellikleri olduğu ve diş formasyonu oluşturmada daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.⁴³ Dental folikül ile ilgili çalışmalarda da dental folikülden izole edilen kök hücrelerin farklılaşma kabiliyetlerinin yüksek olduğu⁴⁴, sementoblastlara farklılaşma özellikleri ve dolayısıyla sement oluşturabilme yeteneğinin bulunduğu⁴⁵ ve aynı zamanda periodontal ligamenti yeniden rejenere etme kabiliyetlerinin olduğu bildirilmektedir.⁴⁶

SONUÇ

Periodontal ligament, sement ile alveoler kemik soketi içerisine gömülmüş, dişlere destek olan yumuşak bağdokusudur. Periodontal ligament yalnızca dişlere destek olmakla kalmaz aynı zamanda beslenme, homeostaz ve zarar gören dokuların tamir görevini üstlenir. Periodontal ligamentin içerdiği heterojen hücreler kemik şekillendiren hücrelere (osteoblastlara) ya da sement şekillendiren hücrelere (sementoblastlara) farklılaşabilmektedir. Sürekli dinamik halde bulunan periodontal dokuların bu özellikleri araştırmacıların dikkatini çekmiş periodontal dokularda kök hücre çalışmalarına yönlendirmiştir. Kök hücre çalışmalarında en önemli amaç elde edilebilir kaynaklardan yüksek kalitede postnatal kök hücre izolasyonudur. Periodontal ligament, dental papilla ve dental folikül, farklılaşmamış hücreler için kolay elde edilebilir kaynaktır. Aynı zamanda dental dokulardan elde edilen kök hücrelerin farklılaşma potansiyellerinin yüksek olduğu çalışmalarda gözlemlenmiştir. Periodontal kaynaklı kök hücrelerin, periodontal hastalık, dejeneratif hastalık ve yaralanmalarda kullanılabileceğini öne sürülmektedir.^{40,47} Ayrıca dişte bulunan mezenseşimal kaynaklı kök hücrelerin kalp hastalıkları, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, omurilik zedelenmesine bağlı felçler gibi tedavisi zor hastalıkları iyileştirmede potansiyel; aynı zamanda kemik yapınınması, diş oluşturma, dişeti, çene hastalıkları ile kıkırdak, yağ ve kas gibi birleştirici organları canlandırma ve oluşturma açısından umut vaat ettiği ortaya çıkmıştır.^{22,48} Gelecekte belkide dental dokulardan (süt dişlerinden, pulpadan, periodontal doku ve dental folikülden) elde

edilen kök hücreler yalnızca diş dokularının tedavisinde ya da yeni diş oluşumunun sağlanmasında değil aynı zamanda vücudun diğer bölgelerinde dejeneratif hastalıklarda da rutin olarak tedavi alternatifi olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Pihlstrom BC, Bryan SM, Johnson NW. Periodontal Disease. Lancet 2005; 366: 1809-1820.
2. Vyas SP, Sihorcar V, Mishra V. Controlled and targeted drug delivery strategies towards intraperiodontal pocket diseases. J Clin Pharm Ther 2000; 25: 21-42.
3. Nanci A, Bosshardt D. Structure of periodontal tissues in health and disease. Periodontology 2000. 2006; 40: 11-28.
4. Şahin F, Saydam G, Omay SB. Kök hücre plastisitesi ve klinik pratikte kök hücre tedavisi. THOD 2005; 1(15): 48-56.
5. Hayes R. Stem cells and public policy. The Basics 2006; New York City: 6-7.
6. Şenel F. Kök hücreler. TÜbitak Bilim ve Teknik Dergisi 2002; 2-15.
7. Nedel F, Almeida D, Oliveria I, Mabel M, Casagrande L, Fernando F. Therapeutic potential in dentistry. J Contemp Dent Pract 2009; 10(4):90-96.
8. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998; 282(5391): 1145-1147.
9. Trubiani O, Orsini G, Caputi S, Piatelli A. Adult mesenchymal stem cells in dental research. Int. J. Immunopathol Pharmacol. 2006; 19(3): 451-460.
10. Morsczech C, Schmalz G, Reichert TE, Völlner F, Galler K, Driemel O. Somatic stem cells for regenerative dentistry. Clin Oral Investig.2008; 12(2): 113-118.
11. Lütüoğlu M. Periodontal rejenerasyon ve büyüme faktörleri. Atatürk Üniv.Diş Hek. Fak. Derg. 2007; 17(3): 35-43.
12. Lin N-H, Gonthos S, Bartold PM. Stem cells and periodontal regeneration. Australian Dental Journal 2008; 53: 108-121.
13. Hakkı SS, Demiralp B, Nohutçu RM. Periodontal rejenerasyon ve dentin. Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.2005; 29(4): 43-48.
14. Toygar HU, Arpak N, Güzeldemir E. Farklı iki yapıda membran kullanılarak gerçekleştirilen yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniğinin 5 yıllık klinik sonuçlarının değerlendirilmesi. A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg. 2006; 33(1): 89-96.
15. Nakashima M. Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinant human bone morphogenetic protein (BMP)-2 and -4. J Dent Res.1994; 73:1515-1522.
16. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Bai L, Fisher LW, Robey PG, Shi S. Shed: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Cell Biology 2003; 100(10): 5807-5812.
17. Gronthos S, Brahini J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, Denbesten B, Robey PG, Shi S. Journal of Dental Research 2002; 81(8): 531-535.
18. Gronthos S, Mankani M, Brahini J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells in vitro and in vivo. Cell Biology 2000; 97(25): 13625-13630.
19. Batouli S, Miura M, Brahi J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, Robey PG, Shi S. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. J Dent Res. 2003; 82(12): 976-981.
20. Abukowa H, Zhang W, Youn CS, Asrican R, Vacanti JP, Kaban LB, Trouls MJ, Yelick PC. Reconstructing mandibular defects autologous tissue-engineered tooth and bone constructs. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(2): 335-47.
21. Anderson H, Chen YK, Lin LM, Shieh TY, Chan A. Isolation and characterization of dental pulp stem cells from a supernumerary tooth. J Oral Pathol Med 2008; 37: 571-574.



22. Süzergöz F, Erdem AP, Sepet E, Bektaş M, Yalman N, Gürol AO. Dental pulpa kök hücrelerinin izolasyonu, koloni oluşturma yeteneği ve kök hücre içeriğinin belirlenmesi üzerine bir ön çalışma. Türkiye Klinikleri J. Med. Sci. 2009; 29(1): 128-133.
23. Stevens A, Zuliani T, Olejnik C, Leroy H, Obriot H, Conte J, Formstecker P, Bailliez Y, Polokowska RR. Human dental pulp stem cells differentiate into neural crest-derived melanocytes and have label retaining and sphere forming abilities. Stem Cells and Development 2008; 17: 1175-1184.
24. Lang H, Schüller N, Nolden R. Attachment formation following replantation of cultured cells into periodontal defects—a study in mini pigs. J. Dent. Res. 1998; 77(2): 393-405.
25. Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. 2005; 8: 191-199.
26. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold BM, Batouli S, Brahim J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. Lancet 2004; 364: 149-155.
27. Gronthos S, Mrozic K, Shi S, Bartold PM, Ovine periodontal ligament stem cells: Isolation, characterization and differentiation potential. Calcified Tissue Int. 2006; 79: 310-317.
28. Kim SH, Kim KH, Seo BM, Koo KT, Kim T, Seol YJ, Young K, Rhyu C, Chung CP, Lee YM. Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in canine peri-implant defects model: A pilot study. J Periodontol 2009; posted online on July 22.
29. Liu Y, Zheng Y, Ding G, Fang D, Zhang C, Bartold PM, Gronthos S, Shi S, Wang S. Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine. Stem Cells. 2008; 26(4):1065-1073.
30. Chun-jiao XU, Feng G, Qing-ping GAO, Ying-Fang WU, Xin-Chun J, Jie-Ying P. Effects of astragalus polysaccharides-chitosan /polylactic acid scaffolds and bone marrow stem cells on repairing supraalveolar periodontal defects in dogs. J. Cent South Univ (Med Sci) 2006; 31(4): 512-517.
31. Tobita M, Uysal AC, Ogawa R, Hyakusoku H, Mizuno H. Periodontal Tissue Regeneration with Adipose-Derived Stem Cells. Tissue. Engine. 2007; 0(0).
32. Ling W, Yao W, Yungfen L, Jing W, Nie X, Qiao J, Liu L, Tang W, Tian W. Osteogenic differentiation of adipose derived stem cells promoted by overexpression of osterix. Mol Cell Biocem 2007; 301: 83-92.
33. Patricia AZ, Min Z, Ashjian P, Daniel A, Huang JI, Mizuno H, Zeni C, Fraser JK, Benhaim P, Marc H. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. MBC Online 2002, 13(12): 4279-4295.
34. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, Schreiber RE, Frase JK, Hedrick MH. Multipotent differentiation of adipose tissue-derived stem cells. Keio J Med. 2005; 54(3): 132-141.
35. Hassan Afizah, Zheng Yang, James H.P. Hui, Hong-Wei Ouyang, Eng-Hin Lee. A Comparison Between the Chondrogenic Potential of Human Bone Marrow Stem Cells (BMSCs) and Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) Taken from the Same Donors, Tissue. Engine. 2007; 13(4): 659-666.
36. Kawaguchi H, Hayashi H, Mizuno N, Fujita T, Hasegawa N, Shiba H, Nakamura S, Hino T, Yoshino H, Kurihara H, Tanaka H, Kimura A, Tsuji K, Kato Y. Cell transplantation for periodontal diseases. A novel periodontal tissue regenerative therapy using bone marrow mesenchymal stem cells. Clin Calcium. 2005;15(7):99-104.
37. Yamada Y, Ueda M, Hideharu H, Baba S. novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. Int. J. Periodont. Rest. Dent. 2006; 26(4): 363-369.
38. Kawaguchi H, Kurihara H. Clinical trial of periodontal tissue regeneration. Nippon Rinsho. 2008;66(5): 948-54.
39. Prabhu A, Mehta DS. Periodontal regeneration--fantasizing the future. Indian J Dent Res. 2003;14(4): 246-53.



40. Morsczeck C, Schmalz G, Reichert TE, Völlner F, Galler K, Driemel O. Somatic stem cells for regenerative dentistry. Clin Oral Invest 2008; 12: 113-118.
41. Ivanovski S, Gronthos S, Shi S, Bartold PM. Stem cell in the periodontal ligament. Oral Disease 2006; 12(4): 358-363.
42. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo B, Zhang C, Liu H, Gronthos S, Wang C, Shi S, Wang S. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. Plosone 2006; 1(1): 1-8.
43. Bluteau G, Luder H, Bari C, Mitsiadis TA, Stem cells for tooth engineering. Euro. Cel. and Materia 2008; 19:1-9.
44. Völlner F, Driemel O, Reichert TE, Morsczeck C. Differentiation and charecterization of dental follicle precursor cells. Euro. Cel. and Materia 2007; 14(2): 111.
45. Kemoun PH, Laurencin S, Rue J, Farges J, Salles JP, Brunel G. Human dental follicle cells acquire cementoblast features under BMP-2/-7 and enamel matrix derivates stimulation in vitro. Euro. Cel. and Materia 2007; 14(2): 93.
46. Yokoi T, Saito M, Kiyono T, Iseki S, Kosaka K, Nishida E, Tsubakimoto T, Harada H, Noguchi T, Teranaka T. Establishment of immortalized dental follicle cells for generating periodontal ligament in vivo. Cell Tissue Res 2007; 327:301–311.
47. Taupine F, Adult periodontal-derived neural progenitor and stem cell. Expert Opinion On Therapeutic Patents. 2009; 19: 715-719.
48. Krebsbach PH, Robey PG, Dental and skeletal stem cells: potential cellular therapeutics for craniofacial regeneration. J Dent Educ 2002; 66(6): 766-773.

Yazışma Adresi

Erkan ÖZCAN

Mareşal Çakmak Asker Hastanesi

Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi / ERZURUM

Tel: 0442 3172269-2653

GSM: 0505 4829490

e-mail: drdterkan@mynet.com

