

REJENERATİF ENDODONTİ

Regenerative Endodontics

Ayça Yılmaz¹

Makale Gönderilme Tarihi: 20/03/2012
Makale Kabul Tarihi: 20/04/2012

ÖZ

Rejeneratif tıp ve doku mühendisliğinin son yıllardaki hızlı gelişimi; tıbbın bütün dallarında olduğu gibi, diş hekimliğinde de rejeneratif uygulamaların gündeme gelmesini sağlamıştır. Diş hekimliğinde uygulanan ilk rejeneratif tedavinin 1952 yılında Hermann tarafından uygulanan vital amputasyon tedavisi olduğu kabul edilmektedir. Bunu takiben, yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonları, distraksiyon osteogenezi, kemik ogmentasyonu ve periodontal doku rejenerasyonu uygulamaları gibi çok çeşitli rejeneratif tedaviler gerçekleştirilmiştir. Günümüzde doku mühendisliğinin geldiği noktada, ektopik olarak diş dokusunun oluşturulabildiği bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı, rejeneratif tedavilerdeki temel kavramların tanımlanması ve diş hekimliğindeki, özellikle de endodontik tedavilerdeki rejeneratif uygulamalar hakkında güncel literatür çalışma sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Anahtar kelimeler: *Kök hücre, kök kanalı revaskülarizasyonu, üçlü antibiyotik patı*

ABSTRACT

The intensive progress of regenerative medicine and tissue engineering in recent years, give rise to regenerative dentistry as well as in all branches of medicine. It has been accepted that the first regenerative treatment in dentistry was the vital amputation therapy performed by Hermann in 1952. Subsequently, various regenerative procedures such as guided tissue and bone regeneration, distraction osteogenesis, bone augmentation and regenerative periodontal tissue regeneration has been performed. Today, with the progress of tissue engineering, it was reported that the formation of an ectopic tooth tissue was achieved. The purpose of this article was to define the basic concepts of regenerative therapies and overview the endodontic regenerative procedures on the data base of recent studies in the literature.

Keywords: *Stem cells, root canal revascularization, triple antibiotic paste*

¹İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.D.

Giriş

Tarih boyunca insanoğlunun en büyük hedeflerinden biri, hastalıklara çare bulmak ve insan ömrünü uzatmak olmuştur. İnsanoğlunun bilinçaltındaki bu ölümsüzlüğe ulaşma isteği, tıp bilimine itici güç oluşturmuştur. Yaşamın sırlarını içinde barındıran genlerin şifresi, her geçen gün daha fazla çözüme kavuşturulmakta ve hastalıkların tedavisinde her gün yeni bir aşama kaydedilmektedir. Buna paralel olarak da, rejeneratif tıp ve doku mühendisliği gibi bilim dallarının önemi giderek artmaktadır.

Rejeneratif tedavilerdeki temel kavramlardan biri olan “rejeneratif tıp”; travma, kanser, hastalık ya da konjenital nedenlerle hasara uğramış doku ve organların tekrar oluşumunu hedeflemektedir (1). “Doku mühendisliği” ise, organ ve dokuların hastalara nakledilmek üzere laboratuvar koşullarında oluşturulmasıyla uğraşan bir bilim dalıdır (2). “Kök hücreler”, vücudumuzda bütün dokuları ve organları oluşturan ana hücrelerdir. Henüz farklılaşmamış olan bu hücreler sınırsız bölünebilme ve kendini yenileme, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahiptirler. Örneğin, karaciğer hücresi bölündüğünde yeni bir karaciğer hücresi oluştururken; kök hücrelerin böyle belirlenmiş bir görevleri yoktur ve aldıkları sinyale göre farklı hücre türlerine dönüşürler (1,2). Kök hücreler üç kaynaktan elde edilmektedirler: embriyonel kök hücre, erişkin kök hücre ve fetus kök hücresi (1).

Bir organizmadan kendisiyle aynı genetik yapıya sahip organizmaların üretilmesine, yani kopyalanmasına “klonlama” denir. Klonlama çalışmalarının bir amacı da, kök hücre kaynağının sağlanması ve organ nakillerinde kullanılmak üzere insanların kendi hücrelerinden kendi doku ve organlarının elde edilmesidir (3).

Diş Hekimliğinde Rejeneratif Uygulamalar

1952 yılında Hermann’ın (4), kalsiyum hidroksit (Ca(OH)_2) materyali uygulayarak yaptığı vital amputasyon tedavisi, diş hekimliğinde uygulanan rejeneratif işlemlerin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Sonrasında geliştirilen rejeneratif dental işlemler ise; yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonları, distraksiyon osteogenezisi, kemik ogmentasyonu için platelet rich plasma (PRP) ve rekombinant insan kemik morfojenik proteini (rhBMP) uygulamaları ile periodontal doku rejenerasyonu için Emdogain ve fibroblast büyüme faktörü (FGF2) uygulamalarıdır (5). Doku mühendisliğinin diş hekimliği alanındaki en son hedefi; embriyonik hücrelerin kullanılmasıyla, herhangi bir nedenle kaybedilmiş dişlerin yerine tüm dokuları içeren yeni bir diş formasyonunun sağlanmasıdır. Ohazama ve ark. (6) çalışmalarında, ektopik olarak diş, kemik ve yumuşak dokuların oluşturulduğunu bildirmişlerdir.

Rejeneratif Endodontik Uygulamalar

Rejeneratif endodontik uygulamalarda amaç; pulpa-dentin kompleksinin, çürük veya diğer nedenlerle açığa çıkmış olan kuronal dentin dokusunun, rezorbe olmuş apikal kök dentininin ya da servikal dentinin yenilenmesidir. Rejeneratif endodontide geliştirilmekte olan yöntemler; kök kanalının revaskülarizasyonu, kök hücre tedavisi, pulpa implantı, scaffold (iskelet, çatı) implantı, enjekte edilebilir scaffold uygulamaları, üç boyutlu hücre yazılımı ve gen terapisi şeklinde sıralanabilir (5).

1. Kök Kanalının Revaskülarizasyonu

Birçok olgu bildiriminde, nekrotik kök kanallarında over-enstrümantasyon yapılarak kanal içerisine doğru kanama oluşturulduğu ve bu sayede revaskülarizasyonun sağlandığı bildirilmiştir (7,8).

Revaskülarizasyon olgularında dikkat edilmesi gereken önemli esaslar; endodontik tedavinin başlangıcında kök kanalında şekillendirme yapılmaması, kök kanalının sodyum hipoklorit (NaOCl) ve klorheksidin solüsyonları kullanılarak sadece etkin olarak yıkanması ve kök kanalına belirli sürelerde antibiyotik karışımı (siproflaksasin, metranidazol ve minosiklin karışımı) uygulanmasıdır (7,8,9,10,11,12).

Üçlü Antibiyotik Patının İçeriği (3 Mix-MP)

Antibiyotikler (3Mix): siproflaksasin 200 mg, metronidazol 500 mg, minosiklin 100 mg

Taşıyıcı (MP): macrogol merhem, propylen glycol (13).

Üçlü Antibiyotik Patının Hazırlanışı

Antibiyotik karışımı (3 Mix), çapraz kontaminasyon riskine dikkat edilerek hazırlanmalıdır. Öncelikle, bistüri yardımıyla ilaçların dış kapsülleri kesilir ve her kapsül açılarak, içerikleri ayrı havanlara boşaltılır. Her havadaki antibiyotik içeriği, ince bir toz haline gelinceye kadar dövülür ve sonrasında her birinden eşit oranda alınarak (1/1/1) karıştırılır (13).

Taşıyıcı (MP) hazırlanırken, macrogol merhemi ve propylen glycol eşit oranlarda karıştırılarak (1/1) opak bir karışım elde edilmeye çalışılır (13).

Küçük porsiyonlara ayrılan antibiyotik

karışımı taşıyıcıyla karıştırılır. 1 ölçü taşıyıcıya 7 ölçü antibiyotik, standart karışım oranıdır. İdeal kıvamın özelliği, yumuşak fakat dağılmayacak kıvamda olmasıdır (13).

Bildirilen revaskülarizasyon olgularının çoğu, apikal kök gelişimini tamamlamamış dişler olmasına karşın; apikal genişliği yaklaşık 1,1 mm olan ve reimplante edilen avülse dişlerin de, benzer şekilde revaskülarizasyon gösterdiği bildirilmiştir (14). Elde edilen bulgular, apikal kök gelişimi tamamlanmış (apeksi kapalı) nekrotik pulpalı dişlerde, kanal aletleriyle apikalde 1-2 mm'lik bir foramen çapı oluşturulmasının gerektiği ve böylece sistemik kanlanmanın kanal içine taşınacağı görüşünü desteklemektedir (5). Uygulanan revaskülarizasyon yöntemi, kök kanal sisteminin dezenfeksiyonunu ve de yeni doku oluşturacak hücrelerin tutunacağı matriks görevi gören kan pıhtısının oluşumunu sağlamalıdır (5). Rejenere olan dokunun fenotipinin diş pulpasına benzeyip benzediği konusu henüz netlik kazanmamıştır; ancak bugüne kadar yayımlanmış olgularda, kök gelişiminin devam ettiği ve termal pulpa testlerine pozitif yanıt alındığı bildirilmiştir (7).

Jung ve ark. (15) gerçekleştirdikleri vaka serisi çalışmasında, 9-14 yaş aralığındaki 8 hastanın 9 adet dişine olgunlaşmamış nekroz veya apikal periodontitis tanısıyla tedavi uygulamışlardır. Araştırmacılar, kök gelişimi tamamlanmamış 9 nekroze diş, iki gruba ayırmışlar ve kök kanalı içinde kan pıhtısı oluşturarak veya oluşturmadan tedavi etmişlerdir. İlk gruptaki vital pulpa dokusu içeren dişlerin kök kanallarını NaOCl solüsyonu ile yıkamışlar, üçlü antibiyotik patı uygulamışlar ve sonrasında da mineral trioxide aggregate (MTA) ile doldurmuşlardır. Diğer gruptaki vital pulpa dokusu içermediği düşünülen dişlerde ise, bu işlemlere ek olarak

revaskularizasyon prosedürü uygulamışlardır. Sonuçta; her iki grupta da, 1-5 yıllık postoperatif klinik sonuçların tatmin edici olduğunu belirtmişler ve dişlerin asemptomatik olduğunu, apikal periodontitis bulgularının ortadan kalktığını, radyografik olarak da dentin duvarında kalınlaşma, apikalde kapanma ve kök boyunda uzama görüldüğünü bildirmişlerdir.

Kök kanalı revaskularizasyonunun avantajları; teknik olarak basit olması, pahalı biyoteknolojilere gerek duyulmadan mevcut kanal aletleri ve medikamentler ile uygulanabilmesi, kök kanal sisteminde oluşturulan yeni dokunun kaynağı kişinin kendi kan hücreleri olduğundan, oluşabilecek immun yanıtların veya diğer tekniklerde oluşabilecek patojen geçişin önlenmesi şeklinde sıralanabilir (5).

Kök kanalı revaskularizasyonunun dezavantajı ise; kan pıhtısının, pulpa dokusunun rejenerasyonunu sağladığını gösteren olgu bildirimlerinin olmasına karşın; bu rejenerasyonun kaynağının henüz tanımlanamamış olmasıdır. Bu yöntemin rutin klinik pratiğinde kullanılması için, daha fazla hayvan çalışmasına ve klinik çalışma bulgularına ihtiyaç vardır. Doku mühendisliği, fonksiyon oluşturacak hücrelerin etkin konsantrasyonunun ve kompozisyonunun aktarılması üzerine kurulmuş olduğu için, kan pıhtısı oluşumuna güven duymamaktadır. Bu rejenerasyon tekniğinde de, fibrin pıhtısında tutunan hücrelerin konsantrasyon ve kompozisyonlarının belirsiz olduğu bildirilmiştir (5).

2. Erişkin (Postnatal) Kök Hücre Tedavisi

Rejenerasyon potansiyeli olan hücrelerin elde edilmesi için en kolay yol, dezenfekte

edilen kök kanal sistemine apeks açıldıktan sonra erişkin kök hücrelerinin enjeksiyonudur. Erişkin kök hücreleri deri, yanak mukozası, yağ ve kemik dokusu gibi çeşitli dokulardan elde edilebilir (16). Araştırmalar için esas zorluğu, yetişkin pulpada bulunan fibroblast ve odontoblast gibi çeşitlilik gösteren hücrelere dönüşebilecek kabiliyette, erişkin kök hücre kaynağının belirlenmesi oluşturmakta ve bu tekniklerin geliştirilmesi gerekmektedir. Olası bir yöntem de; pulpa kök hücrelerinin, hastanın kendi hücrelerinden (biopsiyle yanak mukozasından ya da doğumdan sonra dondurularak saklanmış kordon bağından) veya laboratuvarında geliştirilen hayvan pulpa hücrelerinden alınmasıdır. Henüz, mukoza dokuları kök hücre tedavisinde kullanılmamaktadır (5).

Erişkin kök hücre tedavisinin avantajları; otojen kök hücrelerin üretimini ve şiringayla uygulanmasının kolay olması ve bu hücrelerin yeni pulpa rejenerasyonunu uyarıcı potansiyele sahip olmasıdır (5). Bu uygulama, kemik iliği transplantasyonu gibi rejeneratif tıp tedavilerinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır ve 2005 yılında yayımlanan bir derlemede birçok potansiyel endodontik uygulamadan bahsedilmektedir (17).

Erişkin kök hücre tedavisinin dezavantajı ise, hücrelerin hayatta kalma süresinin oranlarının düşük olmasıdır (5). Hücrelerin, vücudun farklı bölgelerine göç edebileceği ve anormal mineralizasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir. Bu durumun, hücrelerin bir fibrin pıhtı ya da bir scaffold ile birlikte uygulanmasıyla çözümlenebileceği ileri sürülmüştür (18). Genelde scaffoldlar, hücreler ve biyoaktif sinyalli moleküller, kök hücrelerin dental hücrelere dönüşümünü uyarmak için gereklidir. Bu nedenle, scaffold ya da sinyal veren moleküller olmadan, sadece kök hücrelerin pulpa boşluğuna enjekte edilmesiyle, yeni ve fonksiyonel bir pulpa

dokusunun oluşturulma ihtimali düşüktür (19). Bu bağlamda, pulpa rejenerasyonunun başarısı için hücrelerin, büyüme faktörlerinin ve scaffoldların birlikte kullanılması önerilmektedir (5).

3. Pulpa İmplantasyonu

Laboratuvar şartlarında hazırlanmış pulpa dokusu, şekillendirilmiş ve dezenfekte edilmiş kök kanal sisteminin içine transplante edilerek pulpa implantasyonu yapılabilir. Pulpa dokusunun kaynağı, hastalık ve patojen içermeyen arıtılmış pulpa kök hücre dizisi olabileceği gibi biyopsi ile alınan ve laboratuvarında geliştirilen hücreler de olabilir (5).

Pulpa implantasyonunun avantajı, hücre tabakalarının büyütülmesinin kolay olmasıdır. Bir araya toplanmış hücre tabakalarının, birbirinden bağımsız hücrelerin enjeksiyonuna göre daha stabil olduğu bildirilmiştir (5).

Pulpa implantasyonunun dezavantajı ise, hücre tabakalarının implantasyonunun teknik olarak zor olmasıdır. Tabakalar oldukça ince ve kırılabilir yapıda olduklarından, daha gerçekçi implantasyon tekniklerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (5). Hücre tabakalarının, kök kanal duvarına yeterli şekilde bağlanabilmesi için özel yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir (5). Hücrelerin tabakalar halinde olması; yeterli kanlanmaya imkan vermeyeceğinden ve sadece apikal bölgede kanlanma oluşabildiğinden, kronal bölgenin de hücresel proliferasyona destek olacak bir scaffold ile desteklenmesinde fayda vardır (5). Kapiller kan desteğinden, maksimum oksijen difüzyon mesafesi olan 200µm'den daha uzakta bulunan hücrelerin, anoksi ve nekroz riski altında oldukları bildirilmiştir (20).

4. Scaffold İmplantasyonu

Pulpa kök hücreleri, hücre organizasyonunu ve kanlanmasını destekleyecek üç boyutlu bir yapıyla desteklenmelidir. Bu da, pulpa kök hücrelerinin gömülebileceği, poröz polimer yapıda bir scaffold ile sağlanabilir (21).

Scaffold, hücre büyümesinin ve farklılaşmasının sağlanması, hücre adezyonunun artırılması ve migrasyonu için uygun, üç boyutlu fiziko-kimyasal ve biyolojik bir ortam sağlamaktadır. Scaffold'un içeriği; kök hücrenin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hızlı doku oluşumunu sağlayan büyüme faktörleri, hücrenin hayatta kalmasını ve büyümesini sağlayan besinler ve kök kanalı içerisinde bakteri gelişimini engelleyen antibiyotik karışımından oluşmaktadır (5).

Scaffold, yeni bir cerrahi uygulama gerektirmeksizin çevre dokular tarafından rezorbe edilebilmelidir. Vücuttaki yapım oranıyla uyumlu bir yıkım oranına sahip olmalıdır (22). Hücre beslenmesine ve difüzyona izin verebilecek uygunlukta yüksek poroziteye ve yeterli gözenek (pore) genişliğine sahip olmalıdır (23).

5. Enjekte Edilebilen Scaffold

Rijid scaffold yapıları, kemik ya da onun gibi fiziksel destek isteyen dokular için çok uygundur. Ancak, kök kanal sisteminde pulpa dokusu kök kanalına yapısal bir destek sağlamadığı için; polimer hidrojel gibi, üç boyutlu yumuşak bir scaffold matriksinin içine, oluşturulmuş pulpa dokusunun yerleştirilmesi düşüncesi gündeme gelmiştir (24). Hidrojeller; şırınga yardımıyla uygulanabilen, enjekte edilebilir scaffold özelliğindedir, non-invazivdir ve kök kanal sistemine kolaylıkla uygulanabilir (25). Teorik olarak, hidrojellerin pulpa rejenerasyonunu arttırdığı ve organize bir dokuya dönüşümü kolay-

laştırdığı ileri sürülmüştür (26). Ancak, bu konudaki araştırmaların yeni olduğunu ve etkinliğinin henüz in vivo çalışmalarla kanıtlanmadığını belirtmek yerinde olacaktır.

6. Üç boyutlu Hücre Yazılımı

Teorik olarak bu teknikte, pulpa dokusunu tekrar oluşturmak ve hidrojel içine hücre tabakalarını dağıtmak için özel bir cihaz kullanılmakta ve daha sonra elde edilen yapı, cerrahi olarak implante edilmektedir (27). Bu yöntemin avantajı, farklı hücrelerin tam olarak yerinde konumlanmasıdır. Fakat, etkinliği in vivo olarak henüz gösterilememiştir.

7. Gen Tedavisi

Gen tedavisinde amaç, gerekli kimyasal maddeyi vücut dışından vermektense, vücutun gereksinim duyduğu maddeyi sağlıklı şekilde kendisinin üretmesini sağlamaktır (1). Rejeneratif pulpa tedavilerinde kullanılan gen tedavilerinden biri, pulpa dokusunun mineralizasyonunu arttırıcı genin aktarımıdır; fakat bu çalışmalarda henüz başarı sağlanamamıştır. Sağlık açısından riskinin yüksek olması nedeniyle, gen tedavilerinin rejeneratif endodontide kullanımının yakın gelecekte mümkün görülmediği belirtilmiştir (5).

Sonuç

Sonuç olarak; diğer çalışmalarda da vurgulandığı gibi, gelişmiş dişteki pulpa dokusu şekil, fonksiyon ve estetik açıdan ana rolü üstlenmediği için, rejeneratif tedaviler yerine kök kanalı tedavisinin uygulanmasının daha doğru olacağı düşünülebilir. Ancak, günümüzde hiçbir restoratif ve endodontik materyalin, diş dokusunun fiziksel ve kimyasal özelliklerini tam olarak karşılayama-

dığı unutulmamalı ve diş pulpasının canlı olarak korunmasının, en başarılı kök kanalı tedavisinden bile daha sağlıklı olduğu akılda tutulmalıdır.

Rejeneratif endodonti için çok çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Bu tekniklerin rutin klinik pratiğinde kullanılabilmesi için, çok sayıda araştırma yapılması ve bu çalışmaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Diğer yandan, rejeneratif tıbbın ilerleme hızı göz önünde bulundurulduğunda, bunun çok uzun zaman almayacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Şenel F. Kök hücre. *Bilim ve Teknik*, 2002; 2: 1-15.
2. http://tr.wikipedia.org/wiki/Doku_muhendisligi, Erişim tarihi: 05.11.2011.
3. http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bilgipaket/klonlama/klonlama_uygulamaları.html, Erişim tarihi: 05.11.2011.
4. Hermann BW. On the reaction of the dental pulp to vital amputation and calyx capping. *Dtsch Zahnarztl Z*, 1952; 7: 1446-47.
5. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod*, 2007; 33: 377-90.
6. Ohazama A. The possibility of tooth regenerative therapy. *Clin Calcium*, 2005; 15: 81-85.
7. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol. *J Endod*, 2004; 30: 196-200.
8. Iwaya S, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol*, 2001; 17: 185-87.
9. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwa-

- ku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int Endod J*, 1996; 29: 118–24.
10. Sato T, Hoshino E, Uematsu H, Noda T. In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs on bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol*, 1993; 8: 172–76.
11. Ritter AL, Ritter AV, Murrah V, Sigurdsson A, Trope M. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after treatment with minocycline and doxycycline assessed by laser doppler flowmetry, radiography, and histology. *Dent Traumatol*, 2004; 20: 75–84.
12. Yanpiset K, Trope M. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after different treatment methods. *Endod Dent Traumatol*, 2000; 16: 211–17.
13. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I et al. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J*, 1996; 29: 125–30.
14. Kling M, Cvek M, Mejare I. Rate and predictability of pulp revascularisation in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Endod Dent Traumatol*, 1986; 2: 83–89.
15. Jung I, Lee S and Hargreaves KM. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *J Endod*, 2008; 34: 876–87.
16. Kindler V. Postnatal stem cell survival: does the niche, a rare harbor where the resist the ebb tide of differentiation, also provide lineage-specific instructions? *J Leukoc Biol*, 2005; 78: 836–44.
17. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod*, 2005; 31: 711–18.
18. Brazelton TR, Blau HM. Optimizing techniques for tracking transplanted stem cells in vivo. *Stem Cells*, 2005; 23: 1251–65.
19. Nakashima M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 369–76.
20. Helmlinger G, Yuan F, Dellian M, Jain RK. Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nat Med*, 1997; 3: 177–82.
21. Nakashima M. Tissue engineering in endodontics. *Aust Endod J*, 2005; 31: 111–13.
22. Schopper C, Ziya-Ghazvini F, Goriwoda W, Moser D, Wanschitz F, Spassova E, Lagogiannis G, Auterith A, Ewers R. HA/TCP compounding of a porous CaP biomaterial improves bone formation and scaffold degradation—a long-term histological study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2005; 74: 458–67.
23. Sachlos E, Czernuszka JT. Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *Eur Cell Mater*, 2003; 30: 29–39.
24. Elisseff J, Puleo C, Yang F, Sharma B. Advances in skeletal tissue engineering with hydrogels. *Orthod Craniofac Res*, 2005; 8: 150–61.
25. Trojani C, Weiss P, Michiels JF, Vinateier C, Guicheux J, Daculsi G, Gaudray P, Carle GF, Rochet N. Three-dimensional culture and differentiation of human osteogenic cells in an injectable hydroxypropylmethylcellulose hydrogel. *Biomaterials*, 2005; 26: 5509–17.
26. Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered osteochondral constructs in the shape of an articular condyle. *J Bone Joint Surg Am*,

2005; 87: 936-44.

27. Sanjana NE, Fuller SB. A fast flexible ink-jet printing method for patterning dissociated neurons in culture. *J Neurosci Methods*, 2004; 136: 151-63.

Yazışma Adresi:

Ayça Yılmaz

İstanbul Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Endodonti A.D.

34390, Çapa/İstanbul

Tel: 0 212 414 20 20/30248

e-posta:aycasimsek@gmail.com