




# Periodontal tedavide kök hücre uygulamaları

## Stem cells applications in periodontal treatment

Dilek BİNGÖL   
Erkan ÖZCAN   
Işıl SAYGUN 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye



### ÖZ

Periodontal tedavinin amacı inflamasyonu ortadan kaldırmak, doku yıkımını durdurmak, kaybedilen kemik desteği ve yumuşak dokuyu tekrar kazanmak ve kalan dişlerin stabilitesini korumak veya tekrar sağlamaktır. Geleneksel periodontal tedaviler ile kaybolan periodontal dokularda morfolojik ve fizyolojik olarak istenilen düzeyde rejenerasyon elde edilmesinde birçok zorluklar bulunmaktadır. Kök hücreler sert ve yumuşak dokuları oluşturan çoklu hücre tiplerine diferansiye olabilmeye ve kendi kendilerini yenileyebilme özellikleriyle tıp ve diş hekimliğinde rejeneratif tedavilerde endojen hücre kaynakları olarak ümit vaat etmektedir. Bu nedenle periodontal dokuların yara iyileşme süreçlerine doğrudan rehberlik ettiği inanan kök hücre uygulamalarına yönelik araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Bu derlemede, güncel literatür taranarak kök hücrelerin tanı kriterleri ve sınıflandırılması özetlenmiştir. Dental pulpal kök hücreler, periodontal ligament kök hücreleri, gingival mezenkimal kök hücreler, eksfoliyeye olan süt dişlerinden elde edilen kök hücreler, dental folikül kaynaklı kök hücreler, adipoz doku kök hücreleri, umbilikal kord kök hücreleri ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalara genel bir bakış sunulmaktadır. Doku rejenerasyonu için kök hücrelerin kullanımına ilişkin araştırmalar, gelecekteki periodontal tedavi stratejilerini önemli ölçüde etkileme potansiyeline sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Periodontitis, rejenerasyon, kök hücre

### ABSTRACT

The aim of periodontal therapy is to eliminate inflammation, stop tissue destruction, regain the bone support and soft tissue lost and maintain or restore the stability of the remaining teeth. There are many difficulties in obtaining the desired level of morphological and physiological regeneration in periodontal tissues lost with conventional periodontal therapy. Stem cells are promising as endogenous cell sources for regenerative therapy in medicine and dentistry, with their ability to differentiate into multiple cell types that built hard and soft tissues and to self-renewable. For this reason, research on stem cell applications, which are believed to directly guide the wound healing processes of periodontal tissues, is increasing day by day. In this review, the diagnostic criteria and classification of stem cells are summarized by reviewing the current literature. An overview of clinical and experimental studies is presented on dental pulpal stem cells, periodontal ligament stem cells, gingival mesenchymal stem cells, exfoliated deciduous teeth stem cells, dental follicle stem cells, bone marrow mesenchymal stem cells, adipose tissue stem cells, umbilical cord stem cells. Research into the use of stem cells for tissue regeneration has the potential to significantly influence future periodontal treatment strategies.

**Keywords:** Periodontitis, regeneration, stem cell

### GİRİŞ

Periodontal hastalıklar mikrobiyal dental plak ile konak cevabının etkileşimi sonucu ortaya çıkan enflamatuar hastalıklardır.<sup>1</sup> Periodontal tedavinin amacı, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve kaybedilen periodontal dokuları yeniden oluşturmaktır.<sup>2</sup>

Periodontal rejenerasyon, hastalıklı bir kök yüzeyinde periodonsiyumun tüm bileşenlerinin; alveoler kemik, periodontal ligament (PDL), dişeti bağ dokusu ve sementin yeniden oluşması olarak tanımlanmıştır. Rejeneratif iyileşme, öncü hücrelerin açığa çıkmış kök yüzeyine yönelmesi ve tutunması, ataçmanı oluşturan tüm doku bileşenlerinin hücrelerinin proliferasyonu ve olgunlaşmasını içermektedir.<sup>2</sup>

Geliş Tarihi/Received: 08.07.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2021

Yayın Tarihi/Publication Date: 21.10.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Dilek BİNGÖL

E-mail: dilek.bingol@sbu.edu.tr

Cite this article as: Bingöl D, Özcan E, Saygun I. Stem cells applications in periodontal treatment. *Curr Res Dent Sci.* 2022; 32(4): 290-296.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Günümüzde periodontal rejenerasyon için, hücre temelli tedavi uygulamalarının geliştirilmesi ilgi çeken bir araştırma konusudur. Son yıllarda rejeneratif tedavilerde kullanılmak üzere farklı dokulardan elde edilen kök hücrelerin rejeneratif kapasitelerini kıyaslayan çalışmalar artmıştır ve kolay ulaşılabilen, invaziv olmayan yöntemlerle elde edilebilen kök hücre kaynak arayışları da üzerinde durulan bir konu haline gelmiştir. Dental doku kaynaklı kök hücreler ulaşılabilirliği, yüksek proliferasyon kapasiteleri ve multi diferansiyasyon gösterme özellikleri nedeniyle periodontal rejenerasyon tedavilerinde umut vaat eden bir seçenek haline gelmektedirler. Bu derlemede periodontal tedavide kullanılan kök hücre uygulamalarını içeren deneysel hayvan çalışmaları ve klinik uygulamaların sonuçları gözden geçirilecektir.

### Kök Hücreler

“Kök hücre” terimi, literatürde ilk defa 19. yüzyılda ortaya atılmıştır. Kök hücreler birçok farklı hücre tipine farklılaşabilme potansiyeli olan, sınırsız bölünebilme ve yenilenebilme yeteneği olan hücrelerdir.<sup>3</sup>

Farklılaşma potansiyellerine bağlı olarak kök hücreler;

1. Totipotent hücreler (Ekstraembriyonik dokunun hücrelerinin yanı sıra üç germ yaprağından oluşan hücrelerin hepsine farklılaşabilir)
2. Pluripotent hücreler (Üç germ yaprağından oluşan hücrelerin hepsine farklılaşabilir, ekstraembriyonik dokuya farklılaşmaz)
3. Multipotent hücreler (Sadece bir veya iki germ yaprağından oluşan hücrelere farklılaşabilir)
4. Unipotent hücreler (Sadece bir hücre tipinde farklılaşabilir olarak adlandırılır).

Kökenlerine veya üretim yöntemlerine bağlı olarak kök hücreler;

1. Embriyonik kök hücreler
2. Fetal kök hücreler
3. Erişkin kök hücreler
4. Yeniden programlanmış kök hücreler olarak adlandırılır.<sup>3</sup>

### Embriyonik Kök Hücre

Thomson ve arkadaşları 1998’de, 4-7 günlük blastosist aşamasındaki embriyolardan ilk insan embriyonik kök hücrelerini (EKH) elde etmişlerdir [4]. Bu hücreler, her üç embriyonik germ yaprağının hücrelerini oluşturma kabiliyetine sahiptirler. Bu nedenle embriyonik kök hücrelerin, hücre bazlı rejeneratif tedaviler için önemli bir potansiyele sahip oldukları anlaşılmıştır. İnsan embriyonik kök hücrelerinin, her üç germ katmanının türevlerini içeren teratomalar oluşturma riskleri gösterilmiştir ve etik kaygılar nedeniyle klinik tedaviler için kullanımına sınırlamalar getirilmiştir.<sup>4</sup>

### İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler

Embriyonik hücrelerde bulunan dört transkripsiyon faktörünün (OCT4, SOX2, KLF4 ve MYC) retroviral transdüksiyonla fibroblastlara yerleştirilmesi sonucunda bu hücrelerin embriyonik kök hücrelerle benzer diferansiyasyon ve kendi kendini yenileme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiş ve bu hücrelere İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre (İPKH) adı verilmiştir. Dental dokular dışında farklı hücrelerden elde edilen yeniden programlanan İPKH’lerin, periodontal rejenerasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup>

### Erişkin Kök Hücreler

Somatik kök hücreler olarak da bilinen erişkin kök hücreler, erişkinlerin özel doku ve organlarında bulunan farklılaşmamış hücrelerdir.<sup>3</sup> Pluripotent özellikte olan embriyonik kök hücre ile karşı

laştırıldığında, erişkin kök hücreler, belirli süreli ömrü ve sadece multipotent farklılaşma kapasitesiyle daha farklı bir yapıya sahiptirler. Kemik iliğinden elde edilen hematopoetik kök hücreler, tespit edilen ilk erişkin kök hücre tipi olarak rapor edilmiştir. Erişkin kök hücreler multipotent ve unipotent farklılaşma yeteneklerine göre ikiye ayrılırlar. Erişkin multipotent farklılaşabilen kök hücreler; hematopoetik kök hücreler, nöral kök hücreler, intestinal kök hücreler ve mezenkimal kök hücrelerdir. Erişkin unipotent farklılaşabilen kök hücreler epidermal kök hücreler ve satellit kök hücrelerdir.<sup>6</sup>

### Mezenkimal Kök Hücreler (MKH)

2006 yılında, Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği, Mezenkimal kök hücre (MKH) kriterlerini karşılayan, multipotent özellikte tüm fibroblast benzeri hücreler için Mezenkimal kök hücre teriminin kullanılmasının uygun olacağını bildirmişlerdir.<sup>7</sup> Bir hücreye mezenkimal kök hücre denilebilmesi için; plastiğe tutunma, spesifik yüzey antijeni ekspresyonu göstermesi ve multipotent farklılaşma yeteneği gibi bazı kriterlere sahip olması gerekmektedir.<sup>7</sup> Daha sonra bu özelliklerin, bu hücreleri çeşitli stromal dokulardan izole edilebilecek diğer multipotent, klonojenik, plastiğe tutunan hücrelerden ayırt etmek için yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Bu doğrultuda, mezenkimal kök hücrenin tanımlayıcı özelliklerine, gelişme potansiyeli kaybı olmadan kendi kendini yenileme yeteneği gösterme gibi bir özellik de eklenmiştir.<sup>8</sup>

Mezenkimal Kök Hücrelerin çok sayıda özel hücre tipine kaynak oluşturabilme kabiliyeti ve birçok erişkin dokusunda (diş kökenli olanlar dahil) yoğun dağılımları, bu hücreleri periodontal rejenerasyonda kullanım için umut vadeden bir hedef haline getirmiştir.

Erişkin multipotent kök/progenitor hücreler periodontal ligamentten (PDLKH), apikal papilladan (APKH) ve alveolar kemik kök/progenitor hücrelerinden (AKKH) izole edilmiştir. Son yıllarda MKH’lerin ayrıca dişeti,<sup>9</sup> oral mukozaya ve palatal bağ dokusu<sup>10</sup> dahil olmak üzere yeni, daha erişilebilir kaynaklardan izole edildiği de bildirilmiştir. Hakkı ve arkadaşları yaptığı çalışmada liposakşın ile elde ettikleri adipoz doku kök hücreleriyle palatal bağ dokusu kök hücrelerini karşılaştırmışlar ve palatal bağ dokusu kök hücrelerinin periodontal ve kraniofasial doku mühendisliğinde kullanılabilen erişilebilir bir MKH kaynağı olabileceğini göstermişlerdir.<sup>10</sup>

### Kemik İliği Kök Hücreleri (KİKH)

Otolog KİKH’ler genellikle iliak kret kemik iliğinden izole edilmiştir. Kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrelerin hızla çoğalabildiği ve osteoblastlara, adipositlere, kondrositlere ve kas hücrelerine farklılaşabildiği gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Literatürde otolog kemik iliği kök hücrelerinin periodontal defekt bölgelerine uygulanmasıyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Wei ve arkadaşları, bir köpek modeli kullanarak, tibialardan izole edilen KİKH’leri bromodeoksiüridin (BrdU) ile işaretlemiştir ve işaretli otolog KİKH’leri, aljinat jeli bir taşıyıcı kullanarak cerrahi olarak oluşturulan sınıf III furkasyon defektlerine nakletmişlerdir. KİKH’lerin transplantasyonu sonrası işaretli hücrelerin bazılarının fibroblastlara ve osteoblastlara farklılaştığı ve olgun osteoblast ve fibroblast markıklarını ekspres ettiği bildirilmiştir.<sup>11</sup>

### Dental Doku ve Çevresi Kaynaklı Kök Hücreler

#### Dental pulpa kaynaklı kök hücreler

Dental pulpa kök hücreleri (DPKH) ilk kez Gronthos tarafından üçüncü azı dişlerinden izole edilmiştir ve yüksek koloni oluşturma ve yoğun kalsifiye koloniler üretme yeteneğine sahip oldukları bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen dental pulpa

kök hücrelerinin; odontoblastlara, osteoblastlara, kondrositlere, miyositlere, adipositlere ve nörositlere in vitro ve in vivo farklılaşma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup>

### Periodontal ligament kaynaklı kök hücreler

Periodontal ligament, alveoler kemiği dişlere bağlayan, mineralize olmayan bir bağ dokusudur. Yapılan çalışmalarda ex-vivo genişletilmiş PDLKH'lerin, KİKH'in de yüzeyinde de bulunan ve mezenkimal kök hücre markırı olan CD90, CD105, CD29 ve STRO-1 hücre yüzeyi moleküllerini ekspresye ettiği gözlemlenmiştir.<sup>13</sup> PDL'nin, sement benzeri hücrelere, kollajen üreten hücrelere, adiposit ve osteositlere diferansiyeye olduğu gösterilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle PDL hücrelerinin periodontal rejeneratif tedavi için etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>13</sup>

### Eksfoliyeye olan süt dişlerinden elde edilen kök hücreler

İlk defa 2003 yılında Miura ve arkadaşları tarafından eksfoliyeye olmuş süt dişi pulpasından elde edilmiştir.<sup>14</sup> Eksfoliyeye olmuş süt dişinden elde edilen kök hücreleri (EDPKH) kullanmanın temel avantajı, bu kök hücrelerin çocukluk çağına rutin olarak çekilen ve genellikle herhangi bir etik kaygısı olmadan tıbbi atık olarak atılan eksfoliyeye olmuş süt dişlerinden noninvaziv olarak elde edilebilmesidir.<sup>14</sup>

### Dental folikül kaynaklı kök hücreler

Sürmemiş dişleri çevreleyen gevşek bir ektomezzenkimal doku olan dental folikülün, progenitör/kök hücreler içerdiği (DFKH) gösterilmiştir. DFKH'nin CD146, endotel hücre markırı CD31 ve bağışıklık hücresi markırı CD8b gibi MKH markırlarını büyük miktarlarda ekspresye ettiği görülmüş ve plastiğe yapışma ve klonojenik yeteneklerinin olduğu tespit edilmiştir.<sup>15</sup>

Sürmemiş dişlere ait dental folikülden elde edilen öncü hücreler, in vitro olarak birçok hücre çeşidine farklılaşma özelliğine sahiptir.<sup>16</sup> Oshima ve arkadaşları ağrı algılama yeteneğine sahip bir biyo-hibrid diş implantı geliştirmek için bir diş implantı ve embriyonik diş folikülü dokusu kullanmıştır. Bu çalışmada uygulanan

basınca yanıt olarak dental folikül hücreleri PDL benzeri dokuya farklılaşmıştır.<sup>16</sup>

Bununla birlikte, küçük popülasyonları ve etik sorunları nedeniyle yeterli miktarda DFKH elde etmek zordur. Bu nedenle erişkin kaynaklı diğer kök hücreler, terapötik potansiyelleri açısından araştırılmıştır.

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.<sup>17</sup>

### Gingiva Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Son yıllarda dişetinden izole edilen yeni bir hücre popülasyonu olan Gingival Mezenkimal Kök Hücrelerinin (GMKH), kök hücre yüzey markırlarını ekspresye ettiği, koloni oluşturabilme, kendi kendini yenileme ve multipotent farklılaşma kapasitesi sergilediği ve sonuç olarak bu hücrelerin kök hücre benzeri özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Gingival mezenkimal kök hücrelerinin ve dental pulpal kök hücrelerinin inflame bir dokudan elde edilmesinin; proliferasyon, kök hücre markır ekspresyonu ve diferansiyasyonu üzerine bir etkisinin olup olmadığının incelendiği bir çalışmada, Tomasello ve arkadaşları inflamasyonlu ve sağlıklı dokudan elde ettikleri kök hücre örneklerini in vitro olarak 14 gün boyunca incelemişlerdir.<sup>18</sup> Sonuçlar hastaların periodontal durumu ile ilişkili inflamasyonlu durumun dental MKH canlılığı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını, hatta proinflamatuvar sitokinlerin daha yüksek bir osteojenik farklılaşma potansiyeline izin verdiğini göstermiştir.<sup>19</sup>

### Periodontal Rejenerasyonda Kök Hücrelerinin Kullanıldığı Hayvan Deneylemleri

Aşağıdaki tablolarda dental doku kaynaklı olmayan (Tablo 1) ve dental doku kaynaklı olan (Tablo 2) kök hücrelerin, periodontal rejenerasyonu ve kemik oluşumunu hedefleyen hayvan çalışmalarındaki sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 1. Dental doku kaynaklı olmayan kök hücrelerin kullanıldığı hayvan deneylemleri

Araştırmacı/Tarih	Hücre Tipi	Denek	Defekt	Test Grubu/Kontrol Grubu	Zaman	Sonuç
Duan, 2011 <sup>5</sup>	Allojenik İPKH hücreleri; Ksenojenik İPKH hücreleri	Rat	Cerrahi olarak oluşturulan fenestrasyon defektleri	1: İPKH+Apatit kaplı ipek fibroin iskeleleri+EMD 2: Apatit kaplı ipek fibroin iskeleleri+EMD 3: İpek fibroin iskeleleri	24 gün	Defektler; hücreler+iskele+EMD ile tedavi edildiğinde tek başına iskele veya iskele+EMD ile tedavi edilmesine karşı önemli ölçüde daha fazla miktarda yeni kemik ve sement oluşumu görülmüştür.
Tobita, 2013 <sup>19</sup>	Adipoz Doku Kök Hücreleri (ADPKH)	Köpek	Cerrahi olarak oluşturulan Sınıf III furkasyon defektleri	1: ADPKH+TZP 2: TZP	2 ay	Hücre ile tedavi edilen defektlerde yeni oluşan PDL lifleri gözlenirken, yalnızca TZP ile tedavi edilen defektlerde yeni PDL lifleri gözlenmemiştir. Hücreli grupta implantasyondan 2 ay sonra alveolar kemik, sement benzeri ve periodontal ligament benzeri yapılar dahil olmak üzere periodontal rejenerasyon gözlemlenmiştir.
Akita, 2014 <sup>20</sup>	Diferansiyeye edilmiş Adipoz Doku Kök Hücreleri	Rat	Cerrahi olarak oluşturulan fenestrasyon defektleri	1: ADPKH+PLGA 2:PLGA	5 hafta	Hücreli grupta hücreler grubu kıyasla önemli ölçüde daha fazla miktarda yeni oluşan sement ve daha geniş PDL gözlenmiştir. Hücre ile tedavi edilen defektlerde daha fazla kemik formasyonu görülmüştür.
Wei, 2010 <sup>11</sup>	KİKH (BrDU ile işaretlenmiş)	Köpek	Cerrahi olarak oluşturulan Sınıf III furkasyon defektleri	1: KİKH+Aljinat hidrojel 2: Tedavi edilmeyen defekt	6 hafta	Hücreli grupta yeni kemik, PDL ve sement ile yeni periodontal doku oluşumu gözlenmiştir. İşaretli hücreler kan damarları, PDL, sement, alveoler kemiğe dağılmıştır. Bu hücrelerde osteoblast ve fibroblast markırlarının ekspresyonunda artış görülmüştür.
Lu, 2019 <sup>21</sup>	Allojenik KİKH (GFP ile işaretlenmiş)	Rat	Deneyisel periodontitis	1: KİKH enjekte edilen periodontitis grubu 2: KİKH enjekte edilmeyen periodontitis grubu 3: Tedavi edilmeyen grup 4: Periodontitis olmayan ve KİKH enjekte edilen grup	4 hafta	KİKH transplantasyonundan sonra alveoler kemik lezyonunda anlamlı bir gerileme gözlenmiştir. TNF- $\alpha$ ve IL-1 $\beta$ ekspresyonun, KİKH transplantasyonu ile azaldığı görülmüştür. Periodontal ligamentte TRAP pozitif osteoklast sayısı azaltılmış ve KİKH transplantasyonundan sonra artmış RANKL ekspresyonu ve azalmış OPK ekspresyonu tersine çevrilmiştir.

Tablo 1. Kısaltmalar: ADPKH: Adipoz Doku Kök Hücreleri, BrDU: Bromodeoksiüridin, BrDU:Bromodeoksiüridin, EMD:Emdogain, GFP: Yeşil floresan protein, IL-1 $\beta$ : İnterlökin-1 $\beta$ , KİKH: Kemik İliği Kök Hücreleri, İPKH: İndüklennmiş Pluripoten Kök Hücreler, OPK: Osteoprotegerin, PDL: Periodontal ligament, PDLKH: Periodontal Ligament Kök Hücreleri, PLGA: Poliglaktid-polilaktid, TNF- $\alpha$ :Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ , TZP: Trombositin Zengin Plazma, RANKL:Nükleer faktör kappa B-ligand, TRAP: Tartrate resisitant acid phosphatase

Tablo 2. Dental doku kaynaklı kök hücrelerin kullanıldığı hayvan deneyleri

Araştırmacı/Tarih	Hücre Tipi	Denek	Defekt	Test Grubu/Kontrol Grubu	Zaman	Sonuç
Ito K, 2011 <sup>22</sup>	DPKH, KİKH, Periosteal hücre karşılaştırması	Köpek	Mandibular kemik defekti ve implant için kemik augmentasyonu	1: TZP+DPKH 2: TZP+KİKH 3: TZP+Periosteal hücre 4: Sadece defekt	8 hafta	DPKH, en yüksek osteojenik potansiyeli göstermiştir ve implant etrafındaki kemik dokusu mühendisliği için yararlı bir hücre kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür.
Asutay, 2015 <sup>23</sup>	DPKH	Rat	Kraniyal defekt	1: DPKH+HA+TCP 2: HA+TCP 3: Sadece defekt	8 hafta	Hücreli gruptaki kalsifikasyon oranı ve kemik mineral yoğunluğu değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
Cao, 2015 <sup>24</sup>	DPKH	Domuz	Periodontal defekt	1: DPKH-HBF (Hepatosit Büyüme Faktörü) geni (hücre tabakalama) 2: DPKH-HBF geni (hücre enjeksiyonu) 3: Kontrol Grubu 4: DPKH hücre tabakası 5: DPKH enjeksiyonu	12 hafta	HBF-DPKH'ler periodontal kemik rejenerasyonunu ve yumuşak doku iyileşmesini önemli ölçüde iyileştirebilmiştir. Bir DPKH veya HBF-DPKH tabakası, hücrelerin enjeksiyonuna kıyasla üstün periodontal doku rejenerasyonu göstermiştir.
JHu, 2016 <sup>25</sup>	Allojenik DPKH	Domuz	DeneySEL Periodontitis	1: DPKH hücre tabakaları +NaCl 2: DPKH enjeksiyonu+NaCl 3: Sadece NaCl	3 ay	Hücre tabakası tedavisi, sadece hücrelerin enjeksiyonu ile elde edilene kıyasla daha fazla kemik rejenerasyonuna yol açmıştır.
Menicanin, 2014 <sup>26</sup>	PDLKH (BrdU ile işaretlenmiş)	Koyun	Periodontal defekt modeli	1: PDLKH +Jelatin Skafold 2: Jelatin Skafold	8 hafta	Histolojik değerlendirmede, etiketlenmiş PDLKH, sement ve kemik benzeri yapılarda gözlenmiştir.
Zhang, 2016 <sup>13</sup>	Allojenik PDLKH ve Çene KİKH	Rat	Ektopik	Dentin matriksi ve kalsin sığır kemiğinin skafold olarak kullanılması	6 hafta	PDLKH ve KİKH tabakalarının kombinasyonu kompleks periodonsiyum benzeri yapıların rejenerasyonunu kolaylaştırmıştır.
Shang, 2017 <sup>27</sup>	PDLKH, UKKH karşılaştırma	Rat	İnflamatuar periodontal defekt modeli	1: PDLKH+ $\beta$ -TCP 2: UKKH+ $\beta$ -TCP	8 hafta	PDLKH'ler, UKKH'lerden daha yüksek osteojenik farklılaşma potansiyeli gösterdi. UKKH'ler PDLKH'lere göre daha yüksek hücre dışı matris salgısı ve antiinflamatuvar yetenekler göstermiştir. PDLKH'lere benzer şekilde, UKKH'ler inflamatuvar periodontitis koşulu altında hem yumuşak hem de sert periodontal dokuların rejenerasyonuna katkıda bulunabilmiştir.
Shi, 2018 <sup>28</sup>	PDLKH	Köpek	Periodontal defekt	1: Bifazik kalsiyum fosfata ekilmiş PDLKH 2: Sadece flep cerrahisi	12 hafta	KİBT, ışık mikroskobu ve floresans incelemede sonuçlar PDLKH'lerin sitokeratin için negatif, STRO-1 pozitif olduğunu göstermiştir. İn vitro olarak osteojenik farklılaşma kapasitesine sahip oldukları görülmüştür.
Winning, 2019 <sup>29</sup>	PDLKH, DPKH, EDPKH karşılaştırması	Rat	Kalvariya defekti	1: PDLKH+Tip1 Kollajen 2: DPKH+Tip 1 Kollajen 3: EDPKH+Tip1 Kollajen	35 gün	4, 7, 10 ve 14. günlerde ALP aktivitesi: PDLKH>EDPKH>DPKH. Alizarin-red boyamada 21. günde PDLKH'ler önemli ölçüde daha fazla mineralizasyon göstermiştir. PDLKH'ler, fonksiyonel çalışmalar ve gen ekspresyonu ile kanıtlanarak 2 hücre tipinden de önemli ölçüde daha yüksek bir osteojenik farklılaşma potansiyeli göstermiştir.
Jahanbin, 2016 <sup>30</sup>	EDPKH	Rat	Maksiller Alveolar Defekt	1 ve 2: İliak kemik grefti (Kontrol grubu) 3ve4: EDPKH+Kollajen matriks 5ve6: Kollajen matriks	1, 3 ve 5. Gruplar: 1 ay 2, 4 ve 6. Gruplar: 2 ay	Maksimum kemik oluşumu, grup 2'de meydana gelmiştir. 1 aylık gruplarda, kontrol ve hücreli gruplar arasında anlamlı fark yoktur. 2 aylık gruplar arasında kemik oluşumu açısından sadece kontrol ve skafold grupları arasında anlamlı farklılıklar vardır.
Fawzy, 2015 <sup>31</sup>	Otolog GMKH	Minyatür Domuz	DeneySEL Periodontitis	1: HA+Ekstraselüler matriks(EM)+GMKH ve IL-1 kombinasyonu 2: HA+Ekstraselüler matriks(EM)+GMKH 3: SRP 4: Tedavi edilmeyen grup	4 ay	HA-EM (IL-1r olsun veya olmasın) eklenmiş GMKH'ler periodontal rejenerasyon için önemli bir potansiyel göstermiştir.
Li, 2018 <sup>9</sup>	GMKH	Rat	Gingival defekt	1: GMKH enjeksiyonu 2:1. Grupla aynı hacimde salin enjeksiyonu	4 hafta	Lokal dişeti dokusunun morfolojisi ve rengi normal dişeti dokusuna benzerdir ve dişeti yüksekliği normal kontrol grubuyla aynıdır.

Tablo 2. Kısaltmalar: ALP: Alkalen Fosfataz, BrdU:Bromodeoksüridin, DPKH: Dental Pulpal Kök Hücreler, EDPKH: Eksfoliyeye Olan Süt Dişlerinden Elde Edilen Kök Hücreler, EM: Ekstraselüler Matriks, GMKH:Gingival Mezenkimal Kök Hücreler, HA:Hidroksiapatit, HBF:Hepatosit Büyüme Faktörü, IL-1: Interlökin-1, KİBT: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi, KİKH: Kemik İliği Kök Hücreleri, NaCl: Sodyum Klorür, PDLKH: Periodontal Ligament Kök Hücreleri, TCP:Trikal siumfosfat, TZP: Trombositten Zengin Plazma, SRP: Diş Yüzeği Temizliği Ve Kök Yüzeği Düzleştirme, UKKH:Umbilikal Kord Kök Hücreleri,  $\beta$ -TCP: Beta Trikalسيوم Fosfat,

## Periodontolojide Kök Hücrelerin Klinik Uygulamaları Kemik İliği Kök Hücreleri

Literatürde kemik iliği kök hücrelerinin periodontal rejenerasyonda kullanıldığı çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır.

Baba ve arkadaşları 2016'da yaptıkları bir klinik çalışmada, KİKH'lerle, 3 boyutlu poli-laktik-asit bazlı sentetik materyalin

ve Trombositten Zengin Plazmanın (TZP) kombinasyonunun; tek duvarlı, 2 duvarlı ve 3 duvarlı defektlere cerrahi implantasyonun etkinliği değerlendirmiştir. 3 yıllık takip sonucunda elde edilen veriler değerlendirilmiş ve konvansiyonel periodontal cerrahi ile karşılaştırıldığında 2 kat fazla klinik ataçman kazancı ve 4 kat fazla lineer kemik rejenerasyonu elde edilmiştir.<sup>32</sup>

Yamada ve arkadaşları 2013'te KİKH'i TZP ile bir enjektörde karıştırarak herhangi bir skafold kullanmadan 4 farklı prosedürde 104 vaka üzerinde değerlendirmiştir. Bu 4 prosedür aşağıdaki gibidir<sup>32</sup>:

1. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR) vakaları: Karışım kemik rezorpsiyon alanına yerleştirilmiştir. Greftli alan mukozal flep baskısına karşı korumak için rezorbe olmayan genişletilmiş politetrafloroetilen (ePTFE) bir membran ile kaplanmıştır.
2. Sinüs tabanı yükseltme vakaları: Geleneksel STY prosedürünü takiben, sinüs boşluğuna karışım enjekte edilmiştir.
3. Soket hazırlama vakaları: Çekim yapıldıktan sonra soket, granülasyon dokusunu çıkarmak için kürete edilmiştir ve karışım ile doldurulmuştur. Üzeri membran ile kapatılmıştır.
4. Cerrahi periodontal tedavi: Periodontal cerrahi, geleneksel bir açık flep prosedürü ve karışımın transplantasyonundan oluşmaktadır. Bakteriyel birikintileri ve inflamasyonlu dokuları uzaklaştırmak için titiz bir debridmandan sonra kök yüzeyine bitişik kemik defekti içine karışım enjekte edilmiştir ve flepler kapatılmıştır.

Yapılan bu çalışmada tomografi taramaları KİKH ve TZP içeren greftin transplantasyonundan 3 ay sonraki ortalama kemik yoğunluğunun, ameliyat öncesi başlangıç seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir ve kemik yoğunluğu doğal kemiğe eşit olarak bulunmuştur. YDR için 4 yıl; STY için ise 5 yıl boyunca kemik yoğunluğunda herhangi bir azalma tespit edilmediği gibi greftlerin yoğunluğu neredeyse aynı seviyede kalmıştır. Bu araştırmada aynı zamanda 1 yıl sonrasında önemli derecede, sondlanan cep derinliğinin azaldığı, klinik ataçman kazancı ve kemik kazanımı elde edildiği gösterilmiştir.<sup>33</sup>

Kemik iliği aspirasyonu ile kemik iliği mononükleer hücreler elde edilir ve bu hücreler mezenkimal kök hücre ve hematopoetik kök hücre içerir.<sup>34</sup> Du ve arkadaşları 2017'de dudak damak yarıklarının alveoler defektlerinde beta trikalsiyum fosfat ( $\beta$ -TCP) ile kemik iliği mononükleer hücre kombinasyonu veya iliak kret greft uygulamasını tomografi ile değerlendirdiğinde elde edilen kemik miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulmamıştır. Bu bulgular hücreli greftin alveoler kemik rejenerasyonu için güvenli ve etkili bir yaklaşım olduğunu göstermektedir.<sup>35</sup>

Correa ve arkadaşları 2017'de anterior maksillanın alveolar kalınlığının az olduğu bölgelere kemik augmentasyonu yapılırken kullanılan allojenik kemik greftine ek olarak kemik iliği mononükleer hücreleri transplante edilmiştir. Bir yıllık sonuçlar kemik kaybının belirgin bir şekilde mezenkimal kök hücreli grupta daha az olduğunu ve bukkal bölgedeki kemiğin hücreli grupta daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.<sup>34</sup>

### Dental Pulpal Kök Hücreler

Dental pulpal kök hücreleri ve projenitör hücreleri kullanılarak kemik rejenerasyonunun sağlanması için ilk klinik çalışma d'Aquino ve arkadaşları tarafından 2009'da yapılmıştır. Dental pulpal kök hücrelerinin in vitro ve in vivo kemik formasyonunu inceledikleri çalışmalarından yola çıkarak bu hücrelerin klinik etkilerini gözlemlemek istemişlerdir. d'Aquino ve arkadaşları dental pulpal kök/projenitör hücrelerini kollajen sünger skafold kullanarak 3. Molar dişlerin çekim soketine transplante etmişlerdir. Ameliyattan üç ay sonra, radyolojik analiz hücre uygulanan bölgelerde kemik dolununun ve kortikal seviyenin sadece kollajen sünger yerleştirilen bölgelerden çok daha yüksek olduğunu doğrulamıştır. Klinik ataçman seviyesi test bölgesinde yalnız kollajen sünger

bölgesinde olduğundan daha yüksek bir artış göstermiştir. Histolojik ve immunoflorasan analiz için drillleme ile kemik örnekleri alınarak yapılan histolojik gözlemler, defekt bölgesinde kemiğin tamamen rejenerasyonunu açıkça göstermiştir. Transplantasyondan bir yıl sonra optimum kemik rejenerasyonu belirgin olarak izlenmiştir.<sup>36</sup>

Giuliani ve arkadaşlarının 2013'te DPKH üzerine yaptıkları 3 yıllık takip çalışmasında; bir kollajen süngerine yerleştirilen ve molar dişlerin çekilmesinden sonra çekim boşluğuna implante edilen DPKH ile vaskülarize, kompakt bir kemiği yeniden oluşturmuşlardır. Greftlemeden 3 yıl sonra alınan biyopsiler üzerinde yapılan histolojik incelemede, hücre yerleştirilen bölgelerdeki rejenerasyon kemik; lameller ile çevrili Havers kanallarının varlığı, osteosit içeren boşluklar ve yüksek yoğunlukta ekstrasüler matris ile karakterize edilmiştir. Sadece kollajen sünger yerleştirilen kontrol bölgesi ise, ilik boşluklarını çevreleyen çok sayıda, devamlılığı olmayan lamellerden oluşmaktadır.<sup>37</sup>

Monti ve arkadaşları 2017'de kollajen sünger skafoldla birlikte çekim soketine DPKH yerleştirmişlerdir. 60 günlük sürenin ardından elde ettikleri kemik numunelerini analiz ettiklerinde, hücreli grubun olduğu bölgede Havers sistemine sahip iyi diferansiyel bir kemik gözlerken, hücresiz grubun olduğu bölgede doku oluşumunu zayıf olarak bildirmişlerdir.<sup>38</sup>

Ferrarotti ve arkadaşları 2018'de yaptıkları çalışmada kemiği defektlere minimal invaziv cerrahi teknikle ulaşırken bölgeye DPKH ile kollajen sünger yerleştirilerek 1 yıl boyunca takip etmişlerdir. Çalışma sonunda önemli miktarda sondlanan cep derinliğinde azalmanın ve ataçman kazancının elde edildiği bildirilmiştir.<sup>39</sup>

Li ve arkadaşları 2017'de yaptıkları bir çalışmada inflamasyonlu pulpal dokudan elde edilen kök hücrelerin etkinliğini araştırmıştır. DPKH ile  $\beta$ -TCP kombinasyonu furkasyon defektlerine yerleştirilmiştir. DPKH, cerrahi rekonstrüksiyondan 9 ay sonra yeni kemik rejenerasyonunu sağlamıştır. DPKH'nin, multidiferansiyasyon kabiliyetlerini koruyarak, kök hücre markıklarını eksprese ettiği gösterilmiştir.<sup>40</sup>

### Periodontal Ligament Kök Hücreleri

Feng ve arkadaşları 2010'da PDLKH'i klinikte periodontal tedavide ilk kez uygulamıştır. PDLKH'i hidroksiapatitle kombine halde derin kemiği defektlere yerleştirmişlerdir. 3, 6, 42 ve 72. aylarda sondlamada azalma ve klinik ataçman kazancı gözlenmiştir.<sup>41</sup> Çalışmada Periodontal Ligament Projenitör Hücrelerinin (PDLP) de MKH yüzey moleküllerinin ekspresyonu, çeşitli soylara farklılaşması, yüksek proliferasyon oranı ve in vivo sement-kollajen-Sharpey lif rejenerasyonunu içeren kök hücre özellikleri gösterdiği rapor edilmiştir. PDLP'nin, PDLKH'ne kıyasla osteojenik ve adipojenik farklılaşma kapasitelerinin daha az olduğu rapor edilmiştir.<sup>41</sup>

Chen ve arkadaşları 2016'da yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği kullanarak PDLKH tabakalarını Bio-oss® ile kombine olarak uygulamıştır. Bio-oss® ksenojenik bir materyaldir ve çalışmadaki amaçlardan biri de daha öncesinde kullanılan otojen greft yerine ksenojenik materyalin etkisini de değerlendirmektir. Bu çalışmada Bio-oss® parçacıkların yeni oluşan kemik çerçevesinin ayrılmaz bir parçası olabileceği ve zaman içinde hacmi koruyabileceği düşünülmüştür. 12 aylık takip sonucunda PDLKH/Bio-oss®/YDR ve Bio-oss®/YDR yerleştirilen defektler zamanla alveoler kemik yüksekliğinde anlamlı bir artış göstermiş, ancak hücreli ve

hücreler arasındaki kemik yüksekliği ve klinik parametre sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>42</sup>

Sanchez ve arkadaşları 2020'de PDLKH'i, ksenojenik kemik grefti ile kombine halde ümitsiz diş prognozu olan tek ya da iki duvarlı kemiki defektlere yerleştirmiştir. Çalışmanın sonunda hücreli grupta sondlamada azalma ve klinik ataçman kazancı elde edilmesine rağmen sadece ksenojenik greft materyalinin kullanıldığı hücreli grupta arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Kök hücre uygulamasının güvenilir olduğu rapor edilmiştir.<sup>43</sup>

### Umbilikal Kord Kök Hücreleri

Zanwar ve arkadaşları 2017'de yaptıkları çalışmada Miller Sınıf 1 ve 2 gingival çekilmelerinin tedavisinde allojenik umbilikal kord kök hücrelerinin kullanımının uygun bir periodontal rejenerasyonla kök yüzeyi kapaması sağlayabileceğini düşünmüştür ve hücreler PLGA membran üzerinde 3 gün boyunca kültürlendikten sonra koronole pozisyone flep ile defekt bölgesi açılıp greft yerleştirilmiştir. 14 hastayla yapılan 6 aylık çalışma sonucunda elde edilen kök yüzeyi kapanması yüzdeleri hücreli gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.<sup>44</sup>

### Adipoz Doku Kök Hücreleri

Adipoz doku kök hücrelerinin ilk klinik denemesi Mesimäki ve arkadaşları tarafından 2008 yılında hemimaksillektomi olmuş bir hastaya yapılmıştır.  $\beta$ -TCP skafold ile rektus abdominis kasına adipoz doku kök hücreleri yerleştirilmiştir. 6 ay sonra bölge tekrar açılıp biyopsi alınmıştır. Histolojik incelemede, kemik biyopsisinde mineralize trabeküler kemik saptanmıştır. Osteositlerin kemik lakunalarında belirgin olarak bulunduğu gözlenmiştir. Alınan kemik grefti, defektli bölgeye yerleştirilmiştir ve daha sonra yerleştirilen implantta primer stabilite sağlandığı bildirilmiştir.<sup>45</sup>

Aynı yılda Kulakov ve arkadaşları liposakşın yöntemiyle elde edilen adipoz doku kök hücrelerini kültüre edip TZIP ile kombinlemiş ve çekim soketlerine transplantasyondan 3 ay sonra implantları yerleştirmiştir. Drillemeden sonraki kemik eğişmesi sırasında elde edilen kemik, histolojik olarak incelenmiş ve rejenerasyon merkezinden alınan doku örneklerinde, düşük yoğunlukta mineralize kemik gelişimi izlenmiştir. Transplantasyondan 3 ay sonra yapılan radyografik muayenede, oral mukozanın sınırında kortikal laminaya benzer kemikleşmiş doku saptanmıştır.<sup>46</sup>

## SONUÇ

Biyolojik, moleküler ve klinik çalışmalar, kök hücrelerin farklı patolojilerde alternatif bir tedavi modeli oluşturma potansiyali olduğunu göstermektedir. Periodontal dokuların rejeneratif tedavilerinde dental kaynaklı kök hücrelerin kullanımı, diğer kök hücre kaynaklarına göre hedef dokuya benzer özellik göstermesi yani tedavisi amaçlanan aynı dokudan geliyor olması ve kolay erişilir olması gibi avantajlar sağlamaktadır.

Oral çevre kaynaklı kök hücre çalışmalarının büyük bir çoğunluğu hücrelerin özelliklerinin araştırıldığı in vitro çalışmalardır ve literatürde periodontal rejeneratif uygulamalarda kök hücrelerin kullanımı genellikle vaka serisi çalışmalarıdır. Hücre temelli tedavilerin kullanım alanı artmasına rağmen etkinlikleri, yararları ve olası zararlı etkileri ile ilgili hala cevaplanamayan sorular vardır. Dental kaynaklı kök hücrelerin lokal ya da sistemik herhangi bir yan etkiye sebep olmadan periodontoloji alanında rutin tedavi modelleri olarak kabul edilebilmeleri için kanıta dayalı bilimsel desteklere, geniş kapsamlı randomize kontrollü klinik çalışmalara ve bunlara dayanan meta analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Teknolojik gelişmelerle birlikte dental kök hücre araştırmalarının doku

mühendisliği ve rejeneratif tedaviler için daha geniş uygulama alanları ve olanakları sağlayacağı düşünülmektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – I.S., D.B.; Tasarım – E.Ö.; Denetleme – I.S.; Kaynaklar – D.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – D.B., I.S.; Analiz ve/veya Yorum – D.B., I.S., E.Ö.; Literatür Taraması – D.B., I.S.; Yazıyı Yazan – D.B., I.S.; Eleştirel İnceleme – I.S., E.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – I.S., D.B.; Design – E.Ö.; Supervision – I.S.; Resources – D.B.; Data Collection and/or Processing – D.B., I.S.; Analysis and/or Interpretation – D.B., I.S., E.Ö.; Literature Search – D.B., I.S.; Writing Manuscript – D.B., I.S.; Critical Review – I.S., E.Ö.

**Declaration of Interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

- Newman MG, Henry HT, Perry R, Fermin AC. *Carranza's Clinical Periodontology*. 13 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:89-112.
- Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol 2000*. 2006; 41:30-47. [\[CrossRef\]](#)
- Bongso A, Richards M. History and perspective of stem cell research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(6): 827-842. [\[CrossRef\]](#)
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391): 1145-1147. [\[CrossRef\]](#)
- Duan X, Tu Q, Zhang J, et al. Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration. *J Cell Physiol*. 2011; 226(1):150-157. [\[CrossRef\]](#)
- Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkwicz A. Adult stem cells: Hopes and hopes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol*. 2015;62(3):329-337. [\[CrossRef\]](#)
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4): 315-317. [\[CrossRef\]](#)
- Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: Revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell*. 2008;2(4):313-319. [\[CrossRef\]](#)
- Li J, Xu SQ, Zhang K, et al. Treatment of gingival defects with gingival mesenchymal stem cells derived from human fetal gingival tissue in a rat model. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):27. [\[CrossRef\]](#)
- Hakki SS, Turaç G, Bozkurt SB, et al. Comparison of different sources of mesenchymal stem cells: Palatal versus Lipoaspirated Adipose Tissue. *Cells Tissues Organs*. 2017;204(5-6):228-240. [\[CrossRef\]](#)
- Wei N, Gong P, Liao D, et al. Auto-transplanted mesenchymal stromal cell fate in periodontal tissue of beagle dogs. *Cytotherapy*. 2010;12(4):514-521. [\[CrossRef\]](#)
- Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(25):13625-13630. [\[CrossRef\]](#)

13. Queiroz A, Albuquerque-Souza E, Gasparoni LM, et al. Therapeutic potential of periodontal ligament stem cells. *World J Stem Cells*. 2021;13(6):605-618. [\[CrossRef\]](#)
14. Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(10):5807-5812. [\[CrossRef\]](#)
15. Guo W, Gong K, Shi H, et al. Dental follicle cells and treated dentin matrix scaffold for tissue engineering the tooth root. *Biomaterials*. 2012;33(5):1291-1302. [\[CrossRef\]](#)
16. Oshima M, Inoue K, Nakajima K, et al. Functional tooth restoration by next-generation bio-hybrid implant as a bio-hybrid artificial organ replacement therapy [sci rep.]. *Sci Rep*. 2014;4:6044. [\[CrossRef\]](#)
17. Özcan E, Atuç Özcan S. Periodontal rejenerasyonda kök hücrenin yeri. *Curr Res Dent Sci*. 2010;20:123-130L.
18. Tomasello L, Mauceri R, Coppola A, et al. Mesenchymal stem cells derived from inflamed dental pulpal and gingival tissue: A potential application for bone formation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):179. [\[CrossRef\]](#)
19. Tobita M, Uysal CA, Guo X, Hyakusoku H, Mizuno H. Periodontal tissue regeneration by combined implantation of adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma in a canine model. *Cytotherapy*. 2013;15(12):1517-1526. [\[CrossRef\]](#)
20. Akita D, Kano K, Saito-Tamura Y, et al. Use of rat mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells as a cell source for periodontal tissue regeneration. *Front Physiol*. 2016;7:50. [\[CrossRef\]](#)
21. Lu L, Liu Y, Zhang X, Lin J. The therapeutic role of bone marrow stem cell local injection in rat experimental periodontitis. *J Oral Rehabil*. 2020;47(Suppl 1):73-82. [\[CrossRef\]](#)
22. Ito K, Yamada Y, Nakamura S, Ueda M. Osteogenic potential of effective bone engineering using dental pulp stem cells, bone marrow stem cells, and periosteal cells for osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26(5):947-954.
23. Asutay F, Polat S, Gül M, Subaşı C, Kahraman SA, Karaöz E. The effects of dental pulp stem cells on bone regeneration in rat calvarial defect model: Micro-computed tomography and histomorphometric analysis. *Arch Oral Biol*. 2015;60(12):1729-1735. [\[CrossRef\]](#)
24. Cao Y, Liu Z, Xie Y, et al. Adenovirus-mediated transfer of hepatocyte growth factor gene to human dental pulp stem cells under good manufacturing practice improves their potential for periodontal regeneration in swine. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:249. [\[CrossRef\]](#)
25. Hu J, Cao Y, Xie Y, et al. Periodontal regeneration in swine after cell injection and cell sheet transplantation of human dental pulp stem cells following good manufacturing practice. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):130. [\[CrossRef\]](#)
26. Menicanin D, Mrozić KM, Wada N, et al. Periodontal-ligament-derived stem cells exhibit the capacity for long-term survival, self-renewal, and regeneration of multiple tissue types in vivo. *Stem Cells Dev*. 2014;23(9):1001-1011. [\[CrossRef\]](#)
27. Shang F, Liu S, Ming L, et al. Human umbilical cord mscs as new cell sources for promoting periodontal regeneration in inflammatory periodontal defect. *Theranostics*. 2017;7(18):4370-4382. [\[CrossRef\]](#)
28. Shi H, Zong W, Xu X, Chen J. Improved biphasic calcium phosphate combined with periodontal ligament stem cells may serve as a promising method for periodontal regeneration. *Am J Transl Res*. 2018;10(12):4030-4041.
29. Winning L, El Karim IA, Lundy FT. A comparative analysis of the osteogenic potential of dental mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*. 2019;28(15):1050-1058. [\[CrossRef\]](#)
30. Jahanbin A, Rashed R, Alamdari DH, et al. Success of maxillary alveolar defect repair in rats using osteoblast-differentiated human deciduous dental pulp stem cells. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(4):829.e1-829.e9. [\[CrossRef\]](#)
31. Fawzy El-Sayed KM, Mekhemar MK, Beck-Broichsitter BE, et al. Periodontal regeneration employing gingival margin-derived stem/progenitor cells in conjunction with IL-1RA-hydrogel synthetic extracellular matrix. *J Clin Periodontol*. 2015;42(5):448-457. [\[CrossRef\]](#)
32. Baba S, Yamada Y, Komuro A, et al. Phase I/II trial of autologous bone marrow stem cell transplantation with a three-dimensional woven-fabric scaffold for periodontitis. *Stem Cells Int*. 2016;2016:6205910. [\[CrossRef\]](#)
33. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, et al. Injectable bone tissue engineering using expanded mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2013;31(3):572-580. [\[CrossRef\]](#)
34. Lavareda Corrêa SCL, Elias de Sousa J, Pasquali PJ, et al. Use of bone allograft with or without bone marrow aspirate concentrate in appositional reconstructions: A tomographic and histomorphometric study. *Implant Dent*. 2017;26(6):915-921. [\[CrossRef\]](#)
35. Du F, Wu H, Li H, et al. Bone marrow mononuclear cells combined with beta-tricalcium phosphate granules for alveolar cleft repair: A 12-month clinical study [sci rep.]. *Sci Rep*. 2017;7(1):13773. [\[CrossRef\]](#)
36. Aquino RD, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *Eur Cells Mater*. 2009;2:75-83. [\[CrossRef\]](#)
37. Giuliani A, Manescu A, Langer M, et al. Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: Biological and clinical implications. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2(4):316-324. [\[CrossRef\]](#)
38. Monti M, Graziano A, Rizzo S, et al. In vitro and in vivo differentiation of progenitor stem cells obtained after mechanical digestion of human dental pulp. *J Cell Physiol*. 2017;232(3):548-555. [\[CrossRef\]](#)
39. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2018;45(7):841-850. [\[CrossRef\]](#)
40. Li Y, Zhao S, Nan X, et al. Repair of human periodontal bone defects by autologous grafting stem cells derived from inflammatory dental pulp tissues. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):141. [\[CrossRef\]](#)
41. Feng F, Akiyama K, Liu Y, et al. Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration: A report of 3 cases. *Oral Dis*. 2010;16(1):20-28. [\[CrossRef\]](#)
42. Chen FM, Gao LN, Tian BM, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: A randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:33. [\[CrossRef\]](#)
43. Sánchez N, Ferravanti L, Núñez J, et al. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020;47(11):1391-1402. [\[CrossRef\]](#)
44. Zanwar K, Ganji KK, Bhongade ML. Efficacy of human umbilical stem cells cultured on polylactic/ polyglycolic acid membrane in the treatment of multiple gingival recession defects: A randomized controlled clinical study. *J Dent*. 2020;18:95-103.
45. Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(3):201-209. [\[CrossRef\]](#)
46. Kulakov AA, Goldshtein DV, Grigoryan AS, et al. Clinical study of the efficiency of combined cell transplant on the basis of multipotent mesenchymal stromal adipose tissue cells in patients with pronounced deficit of the maxillary and mandibular bone tissue. *Bull Exp Biol Med*. 2008;146(4):522-525. [\[CrossRef\]](#)