

Mezenkimal Kök Hücre ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanımı

Dr. Dt. Zozan ERDOGMUS^{1*}

Geliş tarihi: 24.10.2019
Kabul tarihi: 20.11.2019

Atıf bilgisi:

Izlek AkademikDergi (izlek)
Cilt: 2 Sayı: 2
Sayfa: 86-94 Yıl: 2019
Dönem: Yaz

* Sağlık Bakanlığı, Diyarbakır Ağız Ve
Diş Sağlığı Hastanesi, Türkiye
zozan_erdogmus@hotmail.

ORCID ID 0000-0002-9706-3862

*Sorumlu yazar

ÖZ

Kök hücreler organizmada farklı hücre tiplerine dönüşebilen, canlı kaldıkça yaşamlarını sürdürme özelliğine sahip ve kendi kendilerini yenileyebilen hücrelerdir. Elde edildiği yere göre embriyonal ve yetişkin kök hücresi olmak üzere 2 tip kök hücre bulunmaktadır. Embriyonal kök hücreler ile ilgili etik sınırlamalardan dolayı çalışmalar kısıtlıdır. Mezenkimal kök hücrelerdeki çalışmalar hem elde edilmiş kolaylığı hem de rejeneratif tıpta kullanım alanı bulması ile öne çıkmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda maksillofasiyal orjinli kök hücrelerin vücutta çok fazla hücreye diferansiye olabildiği gösterilmiştir, bu nedenle, gelecekte sadece oral dokular değil ekstra-oral doku ve organlar için de önemli hücre kaynakları oluşturmaları olasıdır. Bu derlemede kök hücreler, mezenkimal kök hücreler, oral kavite kaynaklı MKH'lar ve maksillofasiyal cerrahideki çeşitli klinik kullanım alanları yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kök Hücre, Mezenkimal Kök Hücre, Maksillofasiyal Cerrahi

Mesenchymal Stem Cell and Applications in Oral-Maksillofacial Surgery

Dr. Dt. Zozan ERDOGMUS^{1*}

First received: 24.10.2019
Accepted: 20.11.2019

Citation:
Izlek Academical Journal (izlek)
Volume: 2 Issue: 2
Pages: 86-94 Year: 2019
Session: Summer

*Ministry of Health,Diyarbakır Oral and
Dental Health Hospital,Turkey
zozan_erdogmus@hotmail.
ORCID ID 0000-0002-9706-3862

* Corresponding Author

ABSTRACT

In the living organism stem cells differentiate into diverse specialized cell types, capable of sustaining viability and self-renewal. Stem cells can be categorized as embryonal, and adult due to its origin. Due to ethical limitations studies in the embryonic stem cells are limited. Studies in mesenchymal stem cells are distinguished by both ease of obtaining and finding utility in regenerative medicine. Recent studies showed that maksillofacial origin stem cells can be differentiate to too many cells in the body, therefore, in future, it is possible to generate important cell sources not only for oral tissues but also for extra-oral tissues and organs. In this review, we explain stem cells, mesenchymal stem cells, MSCs from oral cavity origin and its various applications in oral and maxillofacial surgery.

Keywords: Stem cell, Mesenchymal Stem Cell, Maxillofacial Surgery

GİRİŞ

Kök hücre, canlılarda bulunan farklı hücelere dönüşebilen, kendini yenileyebilme yeteneği olan, ihtiyaç duyulduğunda çoğalabilen ve farklı görevlere sahip hücelere dönüşebilen hücrelerdir(Cheung TH. Ve ark. 2013). Elde edildiği yere göre embriyonal ve yetişkin olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Fakat son yıllarda embriyonal (fetal), erişkin (postnatal) ve somatik hücrelerden genetik manipülasyonla üretilen hücreler olmak üzere 3 gruba ayrılmış yeni bir sınıflama kullanılmaktadır(Martin R.1981; Korbling M. ve ark.2003; Yu J. ve ark.2007). Embriyonik kök hücreler, embriyodan köken almaktadır ve bütün dokuları oluşturabilme yeteneğine sahip totipotent ve pluripotent hücrelerdir(Maria O.M. 2007; Özel H, 2008). Erişkin kök hücreler ise (somatik veya postnatal kök hücreler) differansiye olmuş bir dokuda farklılaşmamış halde bulunan ve kendini yenileyip köken aldığı organın spesifik hücrelerine dönüşebilen hücelere denir. Bu hücreler somatik kök hücreler olarak da adlandırılırlar ve özel koşullar altında diğer dokulara ait hücre tiplerine dönüşebilen multipotent hücrelerdir(Nedel F.2009; Korbling M. ve ark.2003).

Erişkin kök hücrelerden hematopoetik ve mezenkimal kök hücre (MKH)'ler ise en çok çalışılan multipotent özellikteki kök hücre sınıfına girer(Tekeli S.ve ark.2016). Bu kök hücre tiplerinin birçok farklı hastalık çeşitlerinde ve yaralanmalarda önemli fayda sağladığı bilinmektedir. Rejeneratif ve reperatif tedavide mezenkimal kök hücre kullanımı günümüzde araştırmalara geniş bir spektruma yayılmış durumdadır(Trounson A.ve ark.2015; Kılıç D.ve ark.2017). Hücre tabanlı tedavilerde insan embriyonik kök hücreleri (hESC's) %13, fetal kök hücreler %2, göbek kordonu kök hücreleri %10 ve erişkin(mezenkimal ve hematopoetik) kök hücreleri %75 oranında kullanılmaktadır (George B.2011).

MKH'ler pluripotent embriyonik kök hücelere göre daha düşük gelişim potansiyeline ve daha kısa bir ömre sahip olsalar da, embriyonel kök hücre eldesinin hem hukuki hem de etik sorunlarının bulunması ve pluripotent kök hücrelerinin tümorojenik özelliklere sahip olmaları MKH'leri daha avantajlı hale getirmiştir(Gronthos S. ve ark.2003; Stewart R. ve ark.2006).

Aynı zamanda, MKH'ler sadece allojenik transplantasyonlarda faydalı olan hipoinmünojenik özellikler göstermekle kalmayıp, transplantasyon üzerinde immün baskılayıcı özellikler de sergilemektedirler(Wada N. ve ark.2009).

Mezenkimal kök hücreler, tüm dokulardan elde edilebilen ve sadece mezenkimal kaynaklı olanlara değil osteosit, kondrosit, adiposit gibi çeşitli hücelere farklılaşabilen multipotent stromal hücrelerdir(Da Silva Meirelles L. ve ark.2006; Hasan A. ve ark.2017).

Güncel anlamda mezenkimal kök hücre (MKH) ilk defa 1999 yılında Pittenger ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Pittenger F. ve ark.1999). MKH'lerin kemik iliği dışında ayrıştırılıp çoğaltılması mümkündür.Çeşitli enzimatik yöntemler kullanılarak kemik, kas, diş pulpası, karaciğer, yağ dokusu,

kordon kanı, plasenta, amnion sıvısı, maksillofasiyal dokular, sinovial sıvı ve periferik kandan da elde edilebilirler (Csaki C. ve ark.2007; Kim JW. ve ark.2013; Pasquinelli G. ve ark.2007). MKH'ler günümüzde endometriyum ve adet kanından da izole edilmiştir (Ding C. ve ark.2011).

MAKSILLOFASİYAL BÖLGEDEKİ MKH KAYNAKLARI

Diğer alanlarda olduğu gibi maksillofasiyal bölgede de uygun MKH kaynakları araştırılmakta ve son yıllarda bunlarla ilgili raporlar yayınlanmaktadır. Bu bölgede süt dişi, dental pulpa dokusu, dental folikül, periodontal ligament ve oral mukozada MKH'ler ve/veya progenitör hücreler olduğu rapor edilmiştir (Miura M. ve ark.2003; Gronthos S. ve ark.2000; Seo M. ve ark.2004; Nagatomo K. ve ark.2006; Izumi K. ve ark.2007)

Dental pulpa kök hücreleri ilk kez 2000 Gronthos ve arkadaşları, gömülü 3. molar dişin dental pulpasından klonojenik ve yüksek proliferasyona sahip MKH'ler elde etmişler (Gronthos S. ve ark.2000).

Miura ve arkadaşları 2003 yılında insan süt dişlerinden (SHED) kök hücre izole ettiklerini bildirmişlerdir. Çocukların eksfoliyate süt keser dişlerinden pulpa dokusunda elde ettikleri MKH'lerin kemik iliği ve yetişkin dental pulpa dokusu kaynaklı MKH'lere kıyasla, proliferasyon oranının daha fazla olduğu görülmüştür (Miura M. ve ark.2003). Seo ve arkadaşları periodontal ligament dokusunda periodontal doku rejenerasyonunda kullanılacak kök hücrelerin varlığını araştırmışlardır. Gömülü 3. molar dişlerden elde ettikleri periodontal ligament dokusunda klonojenik, hızlıca proliferasyon yapan ve bazı MKH'lere spesifik antijenleri ekspres edebilen hücrelerin olduğunu belirtmişler (Seo M. ve ark.2004).

Matsubara ve arkadaşları, alveoler kemik iliği dokusundan mezenkimal kök hücre elde etmişlerdir. İliak kemik kaynaklı kök hücrelerle özellikleri kıyaslanmıştır. Her iki farklı dokudan elde edilen kök hücrelerin klonojenik, kendini yenileyebilen, plastiğe yapışan hücreler olduğu ve bakılan yüzey antijenlerine göre birbirlerine benzerlik gösterdikleri, in vitro ortamda osteojenik farklılaşma ve in vivo ortamda osteojenik rejenerasyon yeteneklerine sahip oldukları görülmüştür. Alveoler kemik iliği kaynaklı MKH'lerin adipojenik ve kondrojenik farklılaşma kapasitelerinin kısıtlı olduğu rapor edilmiştir (Matsubara T. ve ark.2005).

Cicconetti ve arkadaşları, maksilla ile mandibula periost dokusunun doku mühendisliğinde kullanılacak osteoprogenitör hücreler içerdiğini rapor etmişlerdir (Cicconetti A. ve ark.2007).

Izumi ve arkadaşları, maksillofasiyal cerrahide greftlemede ve in vitro ortamda oral mukozanın benzerini üretmede kullanılacak kök hücreden zengin bir yapı araştırmak üzere oral keratinosit popülasyonu fiziksel olarak izole etmişlerdir. Elde edilen fonksiyonel hücrelerin uygun antijenik yapıda olup kendini yenileyebilme yeteneğine sahip, intraoral rekonstrüktif işlemlerde oral mukozanın eşdeğerini üretmede kullanılacak önemli bir kaynak olabileceğini belirtmişlerdir (Izumi K. ve ark.2007)

Dental folikül dokusu kaynaklı kök hücreler ilk olarak sığır kaynaklı diş germelerinden Handa ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir(Handa K. ve ark.2002a; Handa K. ve ark.2002).

Yapılan çalışmalar, oral ve maksillofasiyal bölgenin yetişkin kök hücre bakımından zengin bir kaynağı olduğu gösterilmiştir. Süt dişleri, daimi dişler ve dişeti gibi birçok doku ağız boşluğundan kolayca erişilebilir durumda olmasına rağmen gerektiği anda hemen elde edilememeleri bir problem oluşturmaktadır.

Mezenkimal kök hücrelerin dondurularak kurulan kök hücre bankalarında depolanması ve gerektiğinde kullanıma sunulması otolog uygulama için avantaj sağlamaktadır.Fakat yüksek maliyet gerektirmesi önemli bir dezavantajdır.

MAKSILLOFASİYAL CERRAHİSİ DE MEZENKIMAL KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Travma, konjenital anomaliler, onkolojik rezeksiyonlar ve ilerleyici deformasyona sebep olan metabolik hastalıklar sonucu oral ve kraniofasiyal dokularda oluşan defektler ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Bu defektler hastada hem estetik problemlere yol açmakta hem de fonksiyonları etkilemektedir(Laurell L. ve ark.1998).

Oral ve maksillofasiyal cerrahide büyük bir defektin rekonstrüksiyonunda, fonksiyon ve estetiğin restore edilebilmesi amacıyla sert ve yumuşak dokular yeniden şekillendirilmektedir. Son yıllarda bu dokuların tamirinde kök hücre tedavisi önemli gelişmeler göstermiştir(Garcia-Godoy F. ve ark.2006).

Kök hücre tedavilerinin ilk çene yüz bölgesinde uygulanması kemik rejenerasyonunu yönelik çalışmalarla olmuştur ve bu amaç için izole edilen ilk hücre tipleri de kemik iliğinden alınan mezenkimal kök hücrelerdir(Kuznetsov A. ve ark.1997).

Daha sonra çene-yüz cerrahisinde mezenkimal kök hücre uygulamaları ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Su-Hwan ve arkadaşlarının 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 değerlendirmede, 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 gözlemlemişlerdir(Kim H. ve ark.2009).

2005 yılında Kawacuci ve arkadaşları, hastaların iliak kemiklerinden izole ettikleri mezenşimal kök hücreleri periodontal cerrahi işlem sırasında kemik defektlerine uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmada, klinik sonuçların oldukça başarılı olduğunu belirtmişlerdir (Kawaguchi H. ve ark. 2005).

2006 yılında ise Yamada ve arkadaşları aynı şekilde hastanın iliak kemiğinden izole ettikleri mezenşim 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 (Yamada Y. ve ark. 2005).

Taguchi ve arkadaşları kemik iliği hücrelerinin *invivo* hareketi ve tamire olan katkısını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada farelerin femurlarında oluşturulan kırıkları takiben kuyruk veninden verilen kemik iliği hücrelerine bağlı olarak kallus dokusunun belirgin şekilde oluştuğu ve bunun kesin olarak mezenkimal kök hücrelerle ilgili olduğu ortaya konulmuştur (Taguchi K. ve ark. 2005; Shirley D. ve ark. 2005).

Ural ve ark. (Ural U. ve ark. 2004) tavşanların tibialarında kırık oluşturduktan sonra lokal olarak MKH uygulanan grupta klinik ve radyolojik olarak iyileşmenin daha erken olduğunu bildirmişlerdir. Hideka ve ark. (Hideka C. ve ark. 2003) yaptıkları bir çalışmada kemik iliği hücrelerinin uygulandığı vertebral kırık bölgesinde %80 daha iyi kaynama ve füzyon olduğunu bildirmişlerdir. MKH uygulamaları zamanla spongios otogreftlere alternatif olabilecek gibi görünmektedir.

Pereira ve ark. (Pereira F. ve ark. 1998) osteogenezis imperfektalı farelerde, Horwitz ve ark. (Horwitz M. ve ark. 2001; Horwitz M. ve ark. 1999) ise benzer şekilde osteogenezis imperfektalı çocuklarda MKH verilmesi sonrası kemiklerde tip-1 kollojen üretimi, osteoblastik farklılaşma ve kemik mineral dansitesinde artma olduğunu göstermişlerdir.

2007 yılında Gimbel ve ark. alveolar yarık onarımında iliak greft ve iliaktan elde ettiği kök hücreleri kollajen bir matris üzerinde uyguladığı iki grubu ağır ve morbidite açısından karşılaştırmıştır. Gimbel ve ark., bu çalışmanın sonucunda iliaktan kök hücre eldesi için yapılan işlemin, iliaktan greft alma işlemine göre daha düşük morbiditeye yol açtığını bildirmiştir (Gimbel M. ve ark. 2007).

Shayesteh ve ark. 6 hastada sinüs tabanı elevasyonu için kemik iliğinden MKH elde edip greft materyali ile birlikte kullanmışlardır. Tedavi edilen bölgelerde başlangıç kemik yüksekliği <3mm'den 3 ay sonra greftlenmiş sinüs yüksekliği ortalaması 12,08 mm'ye artmıştır (Shayesteh S. ve ark. 2008).

D'Aquino ve ark. mandibuladaki 20 yaş dışı çekiminden sonra çekim soketlerini kollajen sünger veya diş pulpası kaynaklı MKH ekilen kollajen sünger ile tedavi ettikleri vakalarında MKH ilave edilen kollajen sünger ile tedavi edilen bölgelerde daha fazla mineralize doku olduğunu bildirmişlerdir (D'Aquino R. ve ark. 2009).

Whang ve ark. insan MKH'lerinin lokal uygulamasının ratlardaki kalvarial defektler ve mandibular yaraların tamirini anlamlı olarak arttırdığını sonuç olarak kemik defektlerinin rejenerasyon kapasitesine sahip olduğunu gösterdiler(Wang F.ve ark.2011).

SONUÇ

Günümüzde MKH'ler rejenerasyon gerektiren birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. İmmunomodulasyon, farklılaşma ve migrasyon yetenekleri MKH'leri klinik kullanım açısından ayrıcalıklı kılar. Uzun dönem klinik çalışmalar henüz yeterli sayıda olmamasına rağmen, gelişim potansiyeli yüksek olan bu yöntemin konvansiyonel greftlemelere göre avantajları çoktur. Önümüzdeki yıllarda MKH izolasyon ve üretim standartlarında önemli gelişmeler olmasını beklemekteyiz. Özellikle gelecekte hipoksik üç boyutlu matris yapılar içinde üretilmiş ürünlerin klinik uygulamalarında altın standart olan kabul edilen otojen greft materyallerinin yerini almaya başladığını düşünmekteyiz.

Ayrıca maksillofasiyal kaynaklı mezenkimal kök hücre kaynaklarının kalp hastalıkları, alzheimer, parkinson gibi hastalıkların tedavisine katkı sağlayacağı; kemik yapılanması, diş oluşturma, dişeti, çene hastalıkları ile kıkırdak, yağ ve kas gibi birleştirici organları canlandırma ve oluşturma açısından maksillofasiyal bölgedeki mezenkimal kaynakların daha kolay ulaşılabilmesi açısından avantajlı olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

- Cheung TH, Rando TA.(2013), Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nat Rev Mol Cell Biol.*,14:329-340.
- Martin GR.(1981), Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,78:7634-7638.
- Korbling M, Estrov Z.(2003), Adult stem cells for tissue repair. a new therapeutic concept? *The New England Journal of Medicine*,349:570-582.
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S.(2007), Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*,318:1917-1920.
- Maria OM, Khosravi R, Mezey E,Tran SD.(2007), Cells from bone marrow that evolve into oral tissues and their clinical applications.*Oral Dis.*, 13: 11-16.
- Özel H, Ozan E, Dabak DÖ.(2008), Embriyonik Kök Hücreler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*,28: 333-341.
- Nedel F, Almeida D, Oliveria I, Mabel M, Casagrande L, Fernando F.(2009), The therapeutic potential in dentistry. *J Contemp Dent Pract.*,10(4):90-96.
- Tekeli S, Arısu Naghavi E, Gökçe B, Sır G, Yiğittürk G, Çavuşoğlu T. (2016), Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*,1:72-83.
- Trounson A, McDonald C.(2015), Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Cell Stem Cell*,17:11-22.
- Kılıç D, Başaloğlu K, Uyanıkgil Y, Turgut M.(2017),Current Topics on Cancer Stem Cell Associated Melanoma Treatment Researches. *J Brain Tumors Neurooncol*,2:1.
- George B (2011): Regulations and guidelines governing stem cell based products: Clinical considerations. *Perspect Clin Res*, 2:94-96

- Gronthos S, Chen S, Wang CY, Robey PG, Shi S.(2003), Telomerase accelerates osteogenesis of bone marrow stromal stem cells by upregulation of CBFA1, osterix, and osteocalcin. *J Bone Miner Res.*,18(4):716-22.
- Stewart R, Stojkovic M, Lako M.(2006), Mechanisms of self-renewal in human embryonic stem cells. *Eur J Cancer*,42(9):1257-72.
- Wada N, Menicanin D, Shi S, Bartold PM, Gronthos S.(2009), Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells. *J Cell Physiol*,219(3):667-76
- Da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB.(2006),Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Science*,119:2204
- Hasan A, Deeb G, Rahal R, Atwi K, Mondello S, Marei HE.(2017), Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*,8:28.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD.(1999), Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells science, 284(5411):143-147.
- Csaki C, Matis U, Mobasheri A, Ye H. (2007),Chondrogenesis, osteogenesis and adipogenesis of canine mesenchymal stem cell: a biochemical,morphological and ultrastructural study. *Histochem Cell Biol*,128: 507-20.
- Kim JW, Lee JH, Lyoo YS, Jung DI, Park HM. (2013), The effects of topical mesenchymal stem cell transplantation in canine experimental cutaneous wounds *vet dermatol*, 24: 242-253.
- Pasquinelli G, Tazzari P, Ricci F, Vaselli C, Buzzi M, Conte R (2007),Ultrastructural Characteristics of Human Mesenchymal Stromal (Stem) Cells Derived from Bone Marrow and Term Placenta ultrastructural pathology, 31:23-31.
- Ding DC., Shyu WC, Lin SZ.(2011), Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*, 20(1):5-14.
- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher Lw, Rober Pg,Shi S. (2003), Shed: stem cells from human exfoliated deciduous tetth.*Proc Natl Acad Sci USA*. 100:5807-5812.
- Gronthos S, Mankam M, Brahim J, Robey Pg, Shi S. (2000) ,Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo.*Proc Natl Acad Sci USA*. 97:13625-313530.
- Shi S, Robery Pg, Gronthos S. (2001) Comparison of human dental pulp and bone marrow stromal stem cells by cDNA microarray analysis. *Bone*. 29:532-539.
- Morszeck C, Götz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kühn U,Moehl C, Sippel C, Hoffmann Kh. (2005a) Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol*. 24:155–165.
- Morszeck C, Moehl C, Götz W, Heredia A, Schaffer Te,Eckstem N, Sippel C, Hoffmann Kh. (2005b) Differentiation in vitro of human dental follicle cells with dexamethasone and insulin. *Cell Biol Int*. 29:567–575.
- Seo Bm, Miura M, Gronthos S, Bartold Pm, Batouli S,Brahim J. (2004), Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 364:149-155.
- Nagatomo K, Komaki M, Sekiya I, Sakaguchi Y, Noguchi K,Oda S, Muneta T, Ishikawa I. (2006) ,Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J Periodont Res*. 41:303–310.
- Izumi K, Tobita T, Fenberg Se. (2007), Isolation of human oral keratinocyte Progenitor/Stem Cells. *J Dent Res*. 86:341-346.
- Matsubara T,Suardita K, Ishii M, Sugiyama M, Igarashi A,Oda R, Nishimura M, Saito M, Nakagawa K,Yamanaka K,Miyazaki K,Shimizu M, Bhawal Uk, Tsuji K, Nakamura K,Kato Y.(2005) , Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*. 20:399-409.
- Cicconetti A, Sacchetti B, Bartoli A, Michienzi S, Corsi A, Funari A, Robey Pg, Bianco P, Riminucci M. (2007), Human maxillary tuberosity and jaw periosteum as sources of osteoprogenitor cells for tissue engineering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 104:618.e1-12.
- Handa K, Saito M, Yamauchi M, Kiyono T, Sato S, Teranaka T, Sampath Narayanan A. (2002a) Cementum matrix formation in vivo by cultured dental follicle cells. *Bone*. 31: 606-611.
- Handa K, Saito M, Tsunoda A, Yamauchi M, Hattori S, Satos, Toyoda M, Teranaka T, Narayanan As. (2002) Progenitor cells from dental follicle are able to form cementum matrix in vivo. *Connect Tissue Res*. 43:406-408.

- Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R.(1998), Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol*,69(3):303–313.
- Garcia-Godoy F, Murray PE.(2006), Status and potential commercial impact of stem cell-based treatments on dental and craniofacial regeneration. *Stem Cells Dev.*,15(6):881-887
- Kuznetsov SA, Krebsbach PH, Satomura K.(1997), Single-colony derived strains of human marrow stromal fibroblasts form bone after transplantation in vivo. *J Bone Miner Res.*,12:1335-1347.
- Kim SH , Kim KH, Seo BM , Koo KT, Kim T, Seol YJ, Young K, Rhyu C, Chung CP, Lee YM.(2009), 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*, posted online on July 22.
- 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.(2005), Cell transplantation for periodontal diseases. A novel periodontal tissue regenerative therapy using bone marrow mesenchymal stem cells. *Clin Calcium*,15(7):99-104.
- Yamada Y, Ueda M, Hideharu H, Baba S.(2006), 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.*,26(4): 363-369.
- Taguchi K, Ogawa R, Migita M, Hanawa H, Ito H, Orimo H.(2005), The role of bone marrow-derived cells in bone fracture repair in a green fluorescent protein chimeric Mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* ,27; 331(1):31-36.
- Shirley D, Marsh D, Jordan G, McQuaid S, Li G.(2005), Systemic recruitment of osteoblastic cells in fracture healing. *J Orthop Res.*,23(5):1013-1021.
- *Ural AU, Demiralp B, Avcu F, Yurttaş Y, Canpolat E, Can B.(2004), Allojenik mezenkimal kök hücrelerin tavşan tibial segmentel kemik defekti tamirinde kullanımı. *Turkish Journal of Hematology Supplement*, 21 (3):48.
- Hidaka C, Goshi K, Rawlins B, Boachie-Adjei O, Crystal RG.(2003), Enhancement of spine fusion using combined gene therapy and tissue engineering BMP-7-expressing bone marrow cells and allograft bone. *Spine*,28(18):2049-2057.
- Pereira RF, O'Hara MD, Laptev AV, Halford KW, Pollard MD, Class R.(1998), Marrow stromal cells as a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95(3):1142-1147.
- Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD.(2001), Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfect Blood,97(5):1227-1231.
- Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M.,(1999), Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med.*, 5(3):309-313.
- Gimbel M, Ashley RK, Sisodia M, Gabbay JS, Wasson KL, Heller J.(2007), Repair of alveolar cleft defects: reduced morbidity with bone marrow stem cells in a resorbable matrix. *J Craniofac Surg.*,18(4):895-901.
- Shayesteh YS, Khojasteh A, Soleimani M, Alikhasi M, Khoshzaban A, Ahmadbeigi N.(2008), Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a beta-tricalciumphosphate/hydroxyapatite scaffold. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*,106:203-209.
- D'Aquino R, De RA, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A.(2009), Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *Eur Cell Mater*,18:75-83.
- Wang F, Yu M, Yan X, Wen Y, Zeng Q, Yue W.(2011), Gingiva-derived mesenchymal stem cell-mediated therapeutic approach for bone tissue regeneration. *Stem Cells Dev.*,20(12):2093-102.