

Mezenkimal Kök Hücrelerin Kemik Rejenerasyonundaki Rolü ve Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanımı

The Role of Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration and Their Use in Oral and Maxillofacial Surgery

Deniz ÖZEN¹

<https://orcid.org/0009-0009-7192-9208>

Gözde IŞIK¹

<https://orcid.org/0000-0001-9572-3049>

Yiğit UYANIKGİL²

<https://orcid.org/0000-0002-4016-0522>

Tayfun GÜNBAY¹

<https://orcid.org/0000-0002-9685-3942>

¹Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Atıf/Citation: Özen, D., Işık, G., Uyanıkgil, Y., Günbay, T., (2024). Mezenkimal Kök Hücrelerin Kemik Rejenerasyonundaki Rolü ve Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanımı. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2024; 45_3, 194-202.

ÖZ

Kemik hasarı ile oluşan doku ve hücresel kayıpların, doğal kemik dokusuna mümkün olduğu kadar yakın ve kemiğin biyolojik yapısını bire bir yansıtacak şekilde tamir edilmesi, kemik rejenerasyonunun temel hedefini oluşturmaktadır. Bu amaçla, kemik greftleri, kemik ikameleri ve büyüme faktörleri gibi destekleyici materyaller kullanılarak çok sayıda çalışma yürütülmüştür ve halen, gelişmekte olan bir konudur. Kök hücre uygulamaları, hem klinisyenler hem de akademisyenler için yeni bir araştırma alanı sunmaktadır. Kök hücre, kendini yenileyebilme özelliğine sahip, belirli bir doku veya organda bölünerek, birden fazla hücre tipine farklılaşabilen özelleşmiş bir hücre grubudur. Defektif bölgenin tamirine katkıda bulunabilecek, bir dizi hücresel ve moleküler yolu aktive etme veya inhibe etme yeteneğine sahiptir. Kök hücre kaynaklarından biri olan mezenkimal kök hücreler de, kemik rejenerasyonunda alternatif bir tedavi aracı olarak değerlendirilmektedir ve bu hücrelerin terapötik etkinliği güncel araştırma konularından biridir. Bu derlemede, mezenkimal kök hücreler ve rejeneratif potansiyeli hakkında bilgi verilerek, ağız diş ve çene cerrahisi araştırmalarında kullanımı, literatür örnekleri ile özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre araştırmaları, mezenkimal kök hücre, kemik, rejenerasyon

ABSTRACT

S The primary objective of bone regeneration is cellular remodeling during tissue repair and it is accurately reflecting the biological structure of the bone as closely as possible to the natural bone tissue. To achieve this, numerous studies have been conducted using supportive materials such as bone grafts, substitutes, and growth factors, and this remains an evolving field. Stem cell applications present a new research area for both clinicians and academics. Stem cells are a specialized cell group that has the ability to self-renewal and differentiation to more than one cell type by division in a specific tissue or organ. These cells possess the capacity to activate or inhibit various cellular and molecular pathways, contributing to the repair of defective sites. Mesenchymal stem cells, among the sources of stem cells, are considered an alternative treatment method in bone regeneration, and the therapeutic effectiveness of these cells is a current research topic. This review presents the mesenchymal stem cells and their regenerative potential, and also summarize the researches using these stem cells in oral and maxillofacial surgery.

Keywords: Stem cell researches, mesenchymal stem cells, bone, regeneration

Sorumlu yazar/Corresponding author*: dezni07@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received Date: 20.05.2024

Kabul Tarihi/Accepted Date: 30.05.2024

GİRİŞ

Kemik, sürekli değişim gösteren ve kendini yenileyebilen, metabolik olarak aktif bir dokudur.¹ İskeletini oluşturan hücreler ve hücre-doku etkileşimleri ile kemik oluşumu ve yıkımı arasında bir denge sağlanarak, yapı bütünlüğünde meydana gelen hasarı onarabilmektedir.² Bununla birlikte, iyatrojenik yaralanmalar, travma, kemik doku iltihapları ve rezektif cerrahiler sonucu oluşan, madde kaybının fazla olduğu primer veya sekonder kemik defektlerinin tamirinde, kemiğin rejeneratif kapasitesi yetersiz kalabilmektedir.³

Kemik aşılama yöntemleri olarak bireyin kendisinden elde edilen otojen greftler, aynı türden fakat farklı bir bireyden elde edilen allogreftler, farklı türlerden elde edilen ksenogreftler ve yapay kemik malzemeleri olarak tanımlanan alloplastik greftler, rekonstrüktif cerrahide tercih edilen biyomateryallerdir.⁴ Kemik greftleri osteoindüktif ve okteokondüktif etkileri ile tek başına veya birlikte kullandıklarında yeni doku oluşumunu destekleyerek tatmin edici klinik sonuçlar sunmaktadırlar.⁵

Kemik rejenerasyonuna yönelik mevcut yaklaşım, osteojenik bir ikame oluşturmak amacıyla hücreler ve biyoaktif moleküller üzerine yapılan çalışmalar ile gelişim göstermektedir.⁶ Kemiğin yapısal, mekanik ve biyolojik özelliklerini yansıtan, doğal kemik dokusuna mümkün olduğu kadar yakın ve hastaya özgü bir dokunun yeniden yaratılması amacıyla *in vitro* ve *in vivo* olarak birçok farklı hücre çalışması yürütülmektedir.^{7,9} Seçili hücrelerin kontrollü uyarımı veya uygulandıkları bölgede hücrel aktiviteyi artırarak doku tamiri ve oluşumunu sağlaması hedefler arasındadır.² Bu amaç doğrultusunda kök hücreler de, kemik rejenerasyonunda yeni bir alan sunmaktadır.

Bu derlemede, kök hücre tanımı yapılarak, bu hücre kaynaklarından biri olan mezenkimal kök hücreler ve etki mekanizması hakkında bilgi verilecektir. Ek olarak, mezenkimal kök hücrelerin rejeneratif potansiyeli ve bu amaçla, ağız diş ve çene cerrahisinde kullanımı, güncel literatürde yer alan çalışmalar ışığında özetlenmeye çalışılacaktır.

Kök Hücre

Kök hücre, kendi kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip olan klonojenik bir hücredir.¹⁰ Bir hücrenin kök hücre olarak tanımlanabilmesi için üç temel kriteri karşılaması gerekmektedir: herhangi bir fonksiyon için özelleşmemiş olmak, doğru koşullar altında özelleşmiş bir hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahip olmak ve özelleşmiş bir hücre tipine farklılaşabilse de, kendisini süresiz olarak çoğaltabilme yeteneğine sahip olmaktır.¹¹ Bu özellikleri ile farklı vücut dokularının özel hücrelerini farklılaştırıp üretebilirler.

Kök hücreler kaynağına göre, embriyonik kök

hücreler, yetişkin kök hücreleri ve umbilikal kordon kök hücreleri olarak tanımlanmaktadırlar. Farklılaşma yeteneğine göre ise, totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olarak sınıflandırılmaktadırlar.¹²

Hücre terapisinde çoğunlukla, yüksek farklılaşma yeteneğine sahip pluripotent ve multipotent kök hücreler üzerine araştırmalar yürütülmektedir. Pluripotent kök hücreler, sonsuz sayıda çoğalabilen ve üç germ hattının herhangi bir hücrelerine farklılaşabilen hücrelerdir. 1998 yılında Thomson¹³ tarafından tanımlanan embriyonik kök hücreler ve 2007 yılında geliştirilmiş indüklenmiş pluripotent kök hücreler (İPS)¹⁴, araştırılan insan pluripotent kök hücre kaynaklarıdır.

Standart kültür koşullarında insan embriyonik kök hücreleri, *in vitro* fertilize embriyoların blastosist aşamasında, iç hücre kütesinden toplanır.¹⁵ İnsan embriyonik kök hücreleri, blastosistten çıkarılır ve spesifik moleküler faktörler tarafından uyarılır ve çoğaltılır daha sonra istenen yönde ilgili hücre gruplarına farklılaşmaya başlarlar. Hücre kültüründe, besiyeri olarak, fetal sığır serumu veya insan neonatal fibroblastları tercih edilmektedir.¹⁶ Pluripotent davranışları hücre kültüründe korunur ancak burada süresiz olarak çoğalabilir ve farklılaşabilirler.¹⁷ Bu açıdan doku rejenerasyonunda avantaj sunmuş olsa da, klinik olarak iki temel sorun mevcuttur. Embriyonik kök hücreler, bir embriyodan türetildiği için hastaya göre heterolog hücrelerdir ve dolayısıyla immün red gelişebilmektedir. Ayrıca, insan embriyonik kök hücreleri, etik açıdan kullanımı sakıncalı görülmektedir ve birçok ülkede klinik kullanımı yasaklanmıştır. İkinci olarak, embriyonik kök hücrelerin istenilen hücre tipine farklılaşması %100 verimlilikle sağlanamamaktadır. Embriyonik kök hücrelerin farklılaşması sırasında yaşanan bu durum ile, küçük bir kısım farklılaşmamış hücre doku içinde çoğalmaya devam etmekte, teratom olarak bilinen üç germ yaprağına ait doku ve hücrelere farklılaşabilen tümörler gelişebilmektedir.¹⁸

Somatik hücreleri gen ekspresyonu yoluyla yeniden programlayarak geliştirilmiş olan İPS'ler kendi kendini yenileme, farklılaşma kabiliyeti ve germ hattı hücrelerini oluşturabilmesi ile embriyonik kök hücrelere benzer potansiyele sahip hücreler olarak kabul edilmektedir.¹⁹ İPS'ler, oktamer bağlama transkripsiyon faktörü 3/4 (Oct3/4), cinsiyet belirleme bölgesi Y kutusu 2 (SRY-Sox2), krüppel benzeri faktör 4 (Klf4) ve hücrel miyelositomatozis (c-Myc) dahil olmak üzere dört farklı transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile fibroblast ve T lenfositleri gibi somatik hücrelerden üretilebilmektedir.¹⁴ Bu kök hücreler, tekrarlanabilir bir şekilde oluşturulabilmektedir ve hepsi olmasa da, somatik hücrelerin büyük bir çoğunluğu (nöronlar, lenfositler vb.), İPS'lere farklılaşabilmektedir.²⁰ Farklılaşabilen hücre sayısı ve verimlilik, hücre tiplerine göre farklılık gösterebilmek-

tedir. Ayrıca bu hücrelerin, genomik açıdan kararlılık düzeyleri halen tartışma konusudur.¹⁹

Pluripotent kök hücrelere göre daha dar bir farklılaşma spektrumuna sahip multipotent kök hücreler ise, belli hücre kaynaklarına farklılaşabilen hücrelerdir. İskelet miyoblastları, hematopoietik kök hücreler, endoteliyal progenitor hücreler ve mezenkimal kök hücreler dahil olmak üzere çok çeşitli kök hücreler, multipotent kök hücreler olarak bilinmektedir. Bu hücreler kemik, kırıkta, yağ ve kas gibi çeşitli dokulara farklılaşabilmektedirler.²¹

Mezenkimal Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler, heterojen bir hücre popülasyonudur.²² İlk olarak iliak krest kemik iliğinden elde edilmişlerdir. Ek olarak, yağ dokusu, periferik kan, periosteum, sinoviyal sıvı, diş ve çevre dokuları, deri, amniyotik sıvı ve membran, endometriyum, plasenta, umbilikal kord ve wharton jölesi de fetal ve perinatal insan mezenkimal kök hücre kaynakları arasında yer almaktadır.¹⁹ Özellikle diş ve çevre dokulardan mezenkimal kök hücre eldesi, erişilebilirlikleri, hızlı ve kolay izole edilebilmeleri ve daha az morbidite riski ile avantaj sunmaktadır.²³

Mezenkimal Kök Hücreler ile Kemik Rejenerasyonu

Mezenkimal kök hücreler, güçlü immünespresörlerdir ve bağışıklık sistemini modüle ederek, B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılayarak, T hücreleri apoptozunu indüklemeye ve T hücreleri alt grupları arasındaki dengeyi yeniden sağlama yeteneğine sahiptirler. Mezenkimal kök hücrelerin bağışıklık sistemini düzenleyici ve antiinflamatuvar etkinliği, otoimmün veya kemik dejeneratif hastalıklarının tedavisinde öne çıkmaktadır.²⁴

Mezenkimal kök hücrelerin ikincil bir özelliği de, göç etme kapasiteleridir. Mezenkimal kök hücreler, hasarlı dokulara doğru göç ederek, onarıcı ve terapötik etki gösteren, dokuya özel fonksiyonel hücrelere farklılaşırlar.²⁵ Bu hücrelerin, bir dizi yüzey belirteci ile *in vitro* olarak, adiposit, kondrosit ve osteosit fenotiplerine farklılaşabildikleri ve koloni oluşturabildikleri kanıtlanmıştır.²²

Mezenkimal kök hücrelerin rejeneratif potansiyelinde, peptitler, proteinler ve hormonlar dahil olmak üzere ekstrasellüler veziküllerin salgılanması gibi parakrin faktörler yer almaktadır. Ekstrasellüler veziküller, boyut, bileşim ve işlev açısından farklılık gösteren mikropartiküller (150-1000 nm) ile nispeten daha dar çaplı eksozomları (50-150 nm) içermektedir.²⁶ Eksozomlar, hücreler arası iletişim için bir araç olarak kabul

edilmektedir ve ana hücreden protein, lipitler ve nükleik asit iletimi sağlayarak, alıcı hücrelerde biyolojik tepkileri tetiklemektedirler. Oluşturdukları doku ve hücre iletişimi ile homeostazın korunmasına ve hasarlı bölgelerin iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Bu özellikleri ile mezenkimal kök hücre eksozomları, araştırmalarda kullanımı alanı bulmaktadır.²⁷

Mezenkimal kök hücreleri farklılaştırmak ve bu sayede, rejeneratif potansiyelini arttırmak için yıllar içinde birçok farklı mekanizma, sinyal yolağı ve proteinler kullanılmıştır. Bunlardan biri olan vazoaaktif intestinal peptidin, kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ederek osteojenik aktiviteyi desteklediği ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür.²⁸ Zhong ve ark.²⁹ sıçanlarda yarattıkları alveolar defektlerin tamirinde dental pulpa kök hücrelerini kullanmış ve benzer olarak yazarlar, Wnt sinyal yolağı tarafından eksprese edilen dental pulpa kök hücrelerinde osteojenik, kondrojenik ve adipojenik farklılaşma kabiliyetinin gözlemlendiğini rapor etmişlerdir. Ekstrasellüler veziküllerin bir alt türü olan matriks veziküllerinin dental folikül kök hücreleri ile kullanıldığı bir *in vivo* çalışmada, osteojenik marker proteinleri olan alkalen fosfatase, osteokalsin, osteopontin ve BMP-2 sentezinin arttığı ve bu sayede, daha düşük miktarda defektif doku boyutu ile karşılaşıldığı, matür kemik doku tamirinin sağlandığı rapor edilmiştir.³⁰ Bununla birlikte gen regülatörleri (mikroRNA vb.), antioksidanlar (N-asetilsistein vb.) ve ekstrasellüler matriks proteinleri ile de, kök hücrelerin kemik rejenerasyon kabiliyetleri desteklenmektedir.^{31,32}

Farklı doku kaynaklarından elde edilen mezenkimal kök hücreler, farklı gen ekspresyon modelleri, DNA metilasyon durumu ve *in vivo* farklılaşma yeteneği sergilerler.³³ Buna bağlı olarak rejeneratif potansiyelinde farklılıklar görülebilmektedir. Bazı yazarlar, kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrelere kıyasla yağ dokusu kök hücrelerinin, osteojenik potansiyelinin düşük olduğunu bildirmişlerdir; ancak bu konuda fikir birliği bulunmamaktadır.^{34,35} Brennan ve ark.³⁴, yağ dokusu kök hücrelerini fare modelinde incelediklerinde, bu hücreler tarafından anjiyogenezin indüklendiğini ancak, daha düşük bir osteogenez sergilediklerini bildirmişlerdir.

Benzer yapıya sahip, diş ve çevre dokulardan elde edilen kök hücrelerin de rejeneratif potansiyeli farklılık gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, süt dişlerinden veya daimi dişlerden (çoğunlukla retentif üçüncü molar dişler) elde edilen dental pulpa kök hücrelerinin kranial/kalvarial, mandibular, tibial kemik ve femoral kemik defektleri dâhil olmak üzere kemik defekti onarımı ve rejenerasyonunda etkili olduğu bildirmiştir.³⁶ Bununla birlikte, kök hücrelerin otokrin ve parakrin etkisini

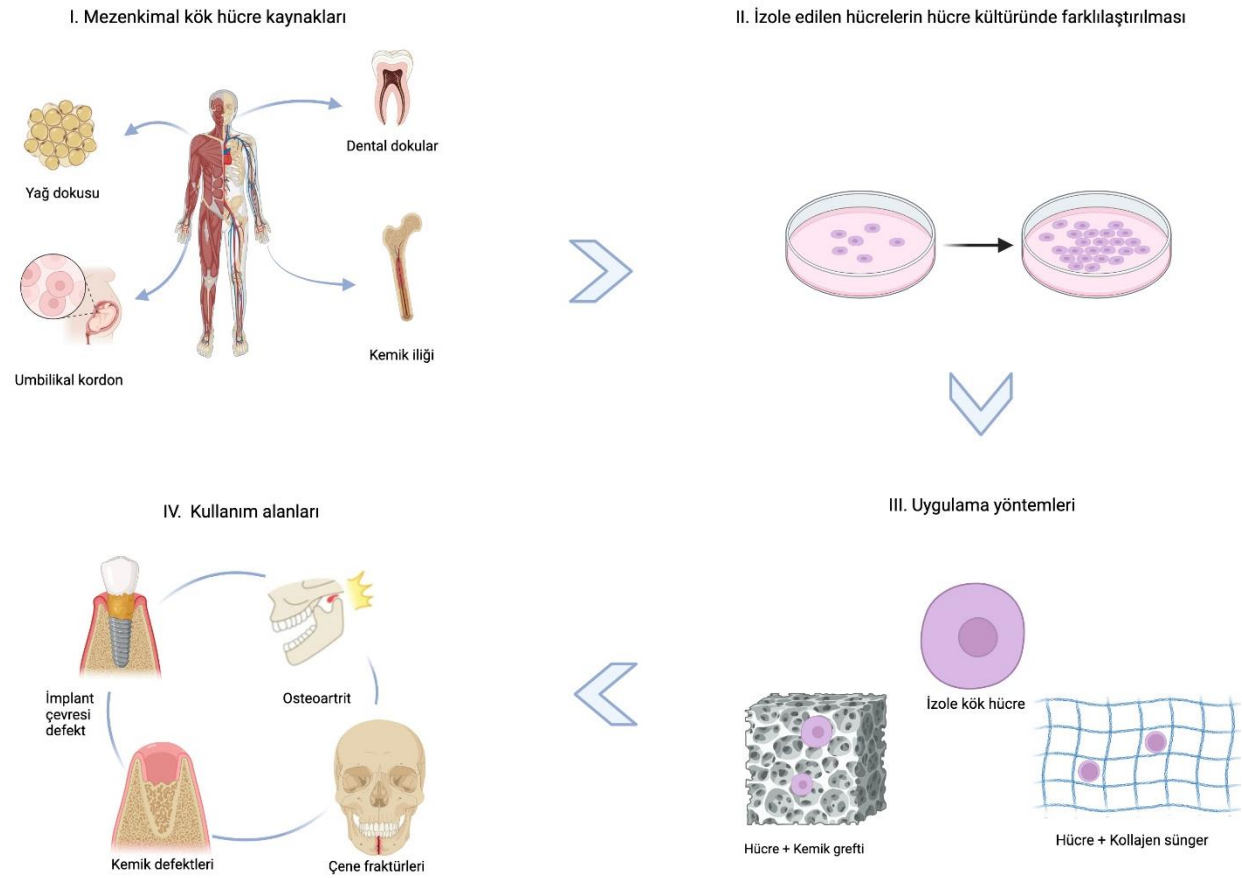
oluşturan sitokin kesitleri değerlendirildiğinde, her iki kök hücrenin de sitokin ekspresyonu gerçekleştirdiği ancak, süt dişlerinden elde edilen dental pulpa kök hücrelerinde iki katı oranda daha fazla sitokin ekspresyonu ile karşılaşılmıştır.³⁷ Dişin kronu ve radiksinden elde edilen pulpal kök hücreler karşılaştırıldığında da, kendi kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğinin, radiküler pulpa kök hücrelerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.³⁸ Osteojenik belirteçlerden biri olan alkalen fosfataz (ALP) ekspresyonunun, pulpal kök hücrelere göre periodontal ligament kök hücrelerinde daha yüksek olduğu ve ALP, OCT-4 ekspresyon seviyeleri incelendiğinde, süt dişi pulpal kök hücrelerinin daimi diş pulpal kök hücrelerine göre, daha iyi bir osteojenik kapasiteye sahip olduğu görülmektedir.³⁹

Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Mezenkimal Kök Hücre Araştırmaları

Ağız, diş ve çene cerrahisinde mezenkimal kök hücreler, implant çevresi kemik defektlerinin tamiri, çene eklemi rahatsızlıkları, fasiyal travma sonrası gelişen fraktürlerin tedavisi, çene kemiği iltihapları ve kemik

doku nekrozları ile dudak-damak yarığı gibi geniş defektif dokuların rejenerasyonunda kullanılmaktadır. Bu hücreler, biyolojik olarak çözünebilir üç boyutlu yapı iskelelerinin bağlanma substratı olarak kullanılması ile defektif kemik bölgelerine uygulanabilmektedir.^{40,41} Ayrıca birçok bilim insanı, mezenkimal kök hücre kaynaklarından türetilen eksozomların enjeksiyonu veya direkt uygulaması ile de rejeneratif tedaviler yürütmüşlerdir. Bu çalışmalar çoğunlukla *in vitro* veya hayvan modelleri kullanılarak *in vivo* olarak gerçekleştirilmiştir.³² Hayvan modellerinde, kimyasal yollarla (monosodyum iyoasetat, kollojenaz solüsyonu enjeksiyonu vb.) bir hastalık taklit edilerek veya mekanik olarak (tek taraflı çapraz kapanış oluşturulması, standart boy ve çaptaki frezler ile kemik dokunun uzaklaştırılması vb.) oluşturulan kemik defektleri kullanılmaktadır. Tedavide, umbilikal kord mezenkimal kök hücre, mezenkimal stromal kök hücre, yağ dokusu kök hücreler, kemik iliği mezenkimal kök hücreleri ve dental kaynaklı kök hücreler gibi farklı kök hücre kaynakları araştırılmıştır.^{42,47}

Mezenkimal kök hücrelerin eldesi ve kullanım alanları Şekil 1’de şematik olarak sunulmuştur.



Şekil 1. Mezenkimal kök hücre eldesi ve uygulama alanları (Şekil yazarlar tarafından tasarlanmış ve biorender.com kullanılarak oluşturulmuştur)

Mezenkimal kök hücrelerin, kemik rejenerasyonundaki olumlu etkileri 1980'li yıllardan beri bilinmektedir ve mezenkimal kök hücrelerin doku rejenerasyonu sağlamak için ilk kullanımı 1993 yılına dayanmaktadır.⁴⁸ Gomez ve ark.⁴² çalışmasında, mezenkimal stromal kök hücre, trombosit zengin plazma aracılığı ile kondillar defekt bölgesine uygulanmıştır. Altı haftanın sonunda alınan histolojik örneklerde, subkondillar kemik tamirinin sağlandığı ve hücre dışı matrikste, kollajen ve glikozaminoglikanlar içinde kondrositler gözlemlendiği rapor edilmiştir. Mezenkimal kök hücre eksozomlarının kullanıldığı çalışmalarda da, benzer olarak, kondiller kırık ve subkondral kemik iyileşmesinin sağlandığı rapor edilmiştir. Ek olarak, eksozomların temporomandibular eklem osteoartritinde (TME-OA), inflamatuvar yanıtı düzenlediği, kondiler kırık ve ağrıyı azaltmaya yardımcı olduğu görülmüştür.^{43,44}

Kontrol grubunun yer aldığı, karşılaştırmalı çalışmalar incelendiğinde; Köhnke ve ark.⁴⁵, 28 tavşanda oluşturdukları TME-OA modelinde, hyaluronik asit, mezenkimal stromal kök hücre ile bu iki materyalin kombine kullanımının tamir mekanizmasına etkisini incelemişlerdir. Yazarlar, mezenkimal stromal kök hücre kullanılan gruplarda, kontrol grubuna göre artmış kartilaj kalınlığı ve subkondillar alanda kemik doku mineralizasyonu rapor etmişlerdir.

Damak yarığı modelinin oluşturduğu hayvan gruplarında, kök hücrenin kemik greftleri ile kombine kullanımları üzerine çalışılmıştır. Kemik defektinin boş bırakıldığı, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında kök hücrenin, uygulandığı bölgede inflamasyonu azalttığı, osteojenik potansiyeli ile oluşan yeni kemik miktarını arttırdığı bildirilmiştir.^{40,41} Ek olarak, üç aylık bir sürenin sonunda bu hücrelerin uygulandığı bölgede canlı kalarak iyileşme paternini devam ettirdikleri görülmüştür.⁴⁹

Mezenkimal kök hücreler, çene fraktürlerinin iyileşmesinde %75 ile %92 oranında bir başarı göstermektedir.

Bu hücreler, fraktür hattında damar sayısını artırarak doku iyileşmesini hızlandırmakta ve artmış biyomekanik direnç ortaya koymaktadır.⁵⁰ Mezenkimal kök hücrelerin revaskülarizasyondaki etkinliği, kanlamanın azaldığı nekrotik dokularda iyileşme paternini sağlamak için incelenmiştir. Kushiro ve ark.⁴⁶ çalışmasında, sıçanlarda bifosfonat kullanılarak osteonekroz modeli elde edilmiş, kemik iliği mezenkimal kök hücreleri jelatin tamponlar ile çekim soketlerine yerleştirilmiştir. Dördüncü haftada alınan histolojik örneklerde, boş kemik lakunlarının aktif olarak yalnızca jelatin tampon uygulanan grupta görüldüğü, kemik iliği mezenkimal kök hücreleri kullanılan grupta vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) + pozitif hücre sayısının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Benzer bir çalışmada, Dong ve ark.⁴⁷, yağ dokusu kök hücreleri eksozomlarının gingival iyileşmeyi ve kemik remodelasyonunu arttırdığını rapor etmişlerdir. Ek olarak, mezenkimal kök hücre eksozomlarının, osteonekrozun önlenmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.

Son dönemlerde doku mühendisliğinin bir örneği olarak, *in vitro* ortamda geliştirilmiş, mezenkimal kök hücre kaynaklarından oluşturulan, vaskülarize, kemik benzeri doku üretimi üzerine çalışılmaktadır.^{51,52} Kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin kullanıldığı bu çalışmalarda, vaskülarizasyonu desteklemek için insan umbilikal ven endotelial hücreleri kullanılmıştır.⁵² Ek olarak, kemokin, peptit, simvastatin veya sitokin eritropoetin kullanımı ile üç boyutlu kemik modelleri üretilmiştir. Kemik modellerinin osteojenik özellikleri ve kemik tamirindeki etkinliği konusunda kesin veriler sunulamazla birlikte bu modellerin, hücre farklılaşması ve çoğalması açısından daha stabil olması ve de daha uygun maliyetlerde üretilebilmesi adına çalışmalar devam etmektedir.⁵³

Mezenkimal kök hücrelerin kemik rejenerasyonunda kullanıldığı deneysel çalışmalar Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Mezenkimal kök hücrelerin kullanıldığı kemik rejenerasyonu çalışmaları

Çalışma Örnekleri	Değişkenler					
	Çalışma Türü	Kök hücre kaynağı	Karşılaştırma grubu	Defekt tipi	Uygulama Yöntemi	Bulgular
Shi ve ark. ²⁸	<i>in-vivo</i> , hayvan çalışması, 16 haftalık dişi sıçan	Kİ kökenli MKH	-MKH uygulanmış MeHA hidrojel + VIP + RGD ile konjuge edilmiş -Sadece MeHA hidrojel + RGD ile konjuge edilmiş (kontrol)	Kafatası defekti; cerrahi olarak oluşturulmuş	MeHA Hidrojel taşıyıcı + RGD peptit ile konjuge edilmiş	MKH uygulanmış grupta kontrol grubuna göre artmış mineralize kemik matrisi formasyonu ve daha yüksek osteojenik marker seviyesi
Zhong ve ark. ²⁹	<i>in-vivo</i> , hayvan çalışması, 4 haftalık erkek sıçan	Dental pulpa kök hücresi; İnflame pulpa veya Sağlıklı pulpa	-Yalnızca PHBV -İnflame dental pulpa kök hücresi +PHBV -Sağlıklı pulpa kök hücresi + PHBV -Wnt4 ile uyarılmış İnflame pulpa kök hücresi + PHBV	Maksillar retromolar kemik defekti; cerrahi olarak oluşturulmuş	PHBV çatı ile	-Wnt4 ile uyarılmış inflame dental pulpa kök hücresi+PHBV grubunda, Wnt4 ile uyarılmamış gruba göre daha efektif kemik tamiri -Kök hücre uygulanmış gruplarda, artmış kemik tamiri
Yi ve ark. ³⁰	<i>iv-vivo</i> , hayvan çalışması, 8 haftalık erkek sıçan	İnsan dental folikül hücrelerinden elde edilen mikroveziküller	-Defekt oluşturulmamış sağlıklı grup -Defekt oluşturulmuş fakat tedavi uygulanmamış kontrol grubu -Salin + Kollajen sünger çalışma grubu -MMV + Kollajen sünger -CRMV + Kollajen sünger -Dental folikül kök hücresi + Kollajen sünger	Alveolar kemik defekti; cerrahi olarak oluşturulmuş	Kollajen sünger taşıyıcı ile	-Mikroveziküllere dayalı stratejilerde, kontrol grubuna göre artmış kemik iyileşmesi -CRMV grubunda MMV grubuna göre artmış matur kemik formasyonu ve daha yüksek rejeneratif kapasite -CRMV grubunda, dental folikül kök hücresi uygulanan grup ile benzer terapötik etki
He ve ark. ³²	<i>in-vivo</i> , hayvan çalışması, 6 haftalık erkek sıçan	Kİ kökenli MKH elde edilen kEV (CTNNB1 içeren veya içermeyen)	-PF127 hidrojel -kEV + PF127 hidrojel -CTNNB1 içeren kEV + PF127 hidrojel	Alveolar kemik defekti; mandibula; cerrahi olarak oluşturulmuş	PF127 içeren hidrojel taşıyıcı ile	-kEV + hidrojel grubunda, yalnızca hidrojel uygulanmış gruba göre artmış yeni kemik oluşumu -CTNNB1 içeren kEV+hidrojel grubunda artmış MKH osteojenik diferansiyasyonu ve alveolar kemik defektinin tamiri
Sahai ve ark. ⁴⁰	<i>in-vivo</i> , hayvan çalışması, 10-11 haftalık erkek sıçan	İnsan kökenli wharton jölesi	-İnsan kökenli wharton jölesi uygulanmış -Boş kavite (kontrol)	Alveolar kemik defekti; maksilla; cerrahi olarak oluşturulmuş	Jel formunda, direkt uygulama ile	Kontrol grubuna göre artmış yeni kemik oluşumu
Bangun ve ark. ⁴¹	<i>in-vivo</i> , hayvan çalışması, 6-24 aylık keçi	İnsan umbilikal kord kökenli MKH	-MKH + BMP2 ile kombine edilmiş hidroksiapatit/ chitosan/jelatin -Yalnızca BMP2 ile kombine edilmiş hidroksiapatit/ chitosan/jelatin -Otojen iliak kreş kemik grefti	Alveolar kemik defekti; maksilla; cerrahi olarak oluşturulmuş	BMP2 ile kombine edilmiş hidroksiapatit/ chitosan/jelatin çatı ile	-MKH uygulanan grupta, otojen kemik grefti grubuna göre azalmış operasyon süresi, artmış postoperatif fonksiyon skoru -MKH ile kemik iyileşme sürecinin hızlanması ve artmış kemik yoğunluğu
Gómez ve ark. ⁴²	<i>in-vivo</i> , hayvan çalışması, 8-10 haftalık dişi fare	Kİ kökenli MKH	-TME insizyonu + kavite + kavite içi MKH uygulaması + primer kapama -TME insizyonu + kavite + primer kapama (kontrol grubu) -Yalnızca TME insizyonu (hayalet kontrol grubu)	Mandibular kondil defekti; cerrahi olarak oluşturulmuş	TZF ile kombine	Kontrol grubuna göre kartilaj defektinin rejenerasyonunun sağlanması
Kushiro ve ark. ⁴⁶	<i>in-vivo</i> , hayvan çalışması, 8 haftalık erkek sıçan	İnsan dental pulpa kök hücresi	-İnsan dental pulpa kök hücresi + jelatin sünger -İnsan dental pulpa kök hücresi + kollajen -Boş kavite (kontrol)	MRONJ; diş çekimi	Jelatin sünger veya atelokolajen ile	Hücre ekimi yapılmış kollajen grubunda, diğer gruplara göre azalmış ekspoz kemik miktarı ve mukozal iyileşmesinin gözlenmesi
Abe ve ark. ⁴⁹	<i>in-vivo</i> , hayvan çalışması, 3 aylık dişi beagle köpeği	Kİ kökenli MKH	-MKH + Karbonat hidroksiapatit çatı -Sadece karbonat hidroksiapatit (kontrol)	Maksilla alveol ve sert damak defekti; cerrahi olarak oluşturulmuş	Karbonat hidroksiapatit çatı ile	-Kontrol grubuna göre taşıyıcı biyomateryalin hızlanmış absorpsiyonu -Sert doku defektinde rejenerasyonun sağlanması

Kısaltmalar: MKH, Mezenkimal kök hücre; Kİ, Kemik iliği; kEV, Küçük ekstraselüler vezikül; TZF, Trombositten zengin fibrin; VIP, Vazoaktif intestinal peptit; MeHA, Metakrilat hidroksiapatit; PHBV, poly (hidrobutirat-ko-valerat); MMV, media mikrovezikül; CRMV, kolajenaz serbestlenmiş mikrovezikül

SONUÇ

Bu derleme ile, insanda çeşitli doku kaynaklarından elde edilen ve rejeneratif potansiyeli farklılık gösterebilen mezenkimal kök hücrelerin; kendini yenileme, hücresel göç ve farklılaşma ile doku

iyileşmesini desteklediği, kemik defektlerinin tamiri ve rejenerasyonu için iyi bir hücre kaynağı olabileceği görülmektedir. Bununla birlikte, ağız diş ve çene cerrahisi araştırmalarında sunulan ön sonuçların, klinik veriler ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Salhotra A, Shah HN, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21: 696-711.
- Borciani G, Montalbano G, Baldini N, Cerqueni G, Vitale-Brovarone C, Ciapetti G. Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: Simulating in vitro bone remodeling in regenerative approaches. *Acta Biomater.* 2020; 108:22-45.
- Huang J, Han Q, Cai M, et al. Effect of Angiogenesis in Bone Tissue Engineering. *Ann Biomed Eng.* 2022; 50: 898-913.
- Canullo L, Del Fabbro M, Khijmatgar S, et al. Dimensional and histomorphometric evaluation of biomaterials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022; 26: 141-158.
- Smeets R, Matthies L, Windisch P, et al. Horizontal augmentation techniques in the mandible: a systematic review. *Int J Implant Dent.* 2022; 8: 23.
- Song W, Bo X, Ma X, et al. Craniomaxillofacial derived bone marrow mesenchymal stem/stromal cells (BMSCs) for craniomaxillofacial bone tissue engineering: A literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022; 123: e650-e659.
- Zhang Z, Yang X, Cao X, Qin A, Zhao J. Current applications of adipose-derived mesenchymal stem cells in bone repair and regeneration: A review of cell experiments, animal models, and clinical trials. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 10: 942128.
- Lorusso F, Inchingolo F, Dipalma G, Postiglione F, Fulle S, Scarano A. Synthetic Scaffold/Dental Pulp Stem Cell (DPSC) Tissue Engineering Constructs for Bone Defect Treatment: An Animal Studies Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 9765.
- Jakobsen C, Sørensen JA, Kassem M, Thygesen TH. Mesenchymal stem cells in oral reconstructive surgery: a systematic review of the literature. *J Oral Rehabil.* 2013; 40: 693-706.
- Alatyyat SM, Alasmari HM, Aleid OA, Abdel-Maksoud MS, Elsherbiny N. Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue Cell.* 2020; 65: 101351.
- Hemmat S, Lieberman DM, Most SP. An introduction to stem cell biology. *Facial Plast Surg.* 2010; 26: 343-9.
- Baker CL, Pera MF. Capturing Totipotent Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 2018; 22: 25-34.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998; 282: 1145-7.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007; 30;131: 861-72.
- Biswas A, Hutchins R. Embryonic Stem Cells. *Stem Cells and Dev.* 2007;16: 213-222.
- Damdimpoulou P, Rodin S, Stenfelt S, Antonsson L, Tryggvason K, Hovatta O. Human embryonic stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 31:2-12.
- Dupont G, Yilmaz E, Loukas M, Macchi V, De Caro R, Tubbs RS. Human embryonic stem cells: Distinct molecular personalities and applications in regenerative medicine. *Clin Anat.* 2019; 32: 354-360.
- Cossu G, Birchall M, Brown T, et al. Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine. *Lancet.* 2018; 391: 883-910.
- Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Biosci Rep.* 2015; 35: e00191.
- Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell.* 2012; 10: 678-684.
- Mirzaei H, Sahebkar A, Sichani LS, et al. Therapeutic application of multipotent stem cells. *J Cell Physiol.* 2018; 233: 2815-2823.
- K.W. Ng, E. Romas, L. Donnan, D.M. Findlay, Bone biology, Baillieres. *Clin. En- docrinol. Metab.* 1997; 11:1-22.
- Baniebrahimi G, Khanmohammadi R, Mir F. Teeth-derived stem cells: A source for cell therapy. *J Cell Physiol.* 2019; 234: 2426-2435.
- Dave JR, Chandekar SS, Behera S, et al. Human gingival mesenchymal stem cells retain their growth and immunomodulatory characteristics independent of donor age. *Sci. Adv.* 2022; 8: eabm6504.
- Liu P, An Y, Zhu T, et al. Mesenchymal stem cells: Emerging concepts and recent advances in their roles in organismal homeostasis and therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1131218.
- Giudice A, Antonelli A, Chiarella E, Baudi F, Barni T, Di Vito A. The Case of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Addressed from a Pathogenic Point of View. Innovative Therapeutic Strategies: Focus on the Most Recent Discoveries on Oral Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13: 423

- 27- Lee YH, Park HK, Auh QS, et al. Emerging Potential of Exosomes in Regenerative Medicine for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1541.
- 28- Shi L, Feng L, Zhu ML, et al. Vasoactive Intestinal Peptide Stimulates Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells Osteogenesis Differentiation by Activating Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway and Promotes Rat Skull Defect Repair. *Stem Cells Dev.* 2020; 29: 655-666.
- 29- Zhong T, Gao Y, Qiao H, Zhou H, Liu Y. Elevated osteogenic potential of stem cells from inflammatory dental pulp tissues by Wnt4 overexpression for treating bone defect in rats. *Ann Palliat Med.* 2020; 9: 2962-2969.
- 30- Yi G, Zhang S, Ma Y, et al. Matrix vesicles from dental follicle cells improve alveolar bone regeneration via activation of the PLC/PKC/MAPK pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2022; 13: 41.
- 31- Meng Z, Liu J, Feng Z, et al. N-acetylcysteine regulates dental follicle stem cell osteogenesis and alveolar bone repair via ROS scavenging. *Stem Cell Res Ther.* 2022; 13: 466.
- 32- He L, Zhou Q, Zhang H, Zhao N, Liao L. PF127 Hydrogel-Based Delivery of Exosomal CTNNA1 from Mesenchymal Stem Cells Induces Osteogenic Differentiation during the Repair of Alveolar Bone Defects. *Nanomaterials (Basel).* 2023; 13: 1083.
- 33- Sacchetti B, Funari A, Remoli C, et al. No Identical "Mesenchymal Stem Cells" at Different Times and Sites: Human Committed Progenitors of Distinct Origin and Differentiation Potential Are Incorporated as Adventitial Cells in Microvessels. *Stem Cell Reports.* 2016; 6: 897-913.
- 34- Brennan MA, Renaud A, Guilloton F, et al. Inferior in vivo osteogenesis and superior angiogenesis of human adipose-derived stem cells compared with bone marrow-derived stem cells cultured in XENO-free conditions. *Stem Cells Transl.* 2017; 6: 2160-2172.
- 35- Bodle JC, Hanson AD, Lobo EG. Adipose-Derived stem cells in functional bone tissue engineering: lessons from bone mechanobiology. *Tissue Eng. Part B.* 2011; 17: 195-211.
- 36- Alfayez E, Alghamdi F. Clinical Application of Stem Cell Therapy in Reconstructing Maxillary Cleft Alveolar Bone Defects: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus.* 2022; 14: e23111.
- 37- Kang CM, Shin MK, Jeon M, Lee YH, Song JS, Lee JH. Distinctive cytokine profiles of stem cells from human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells. *J Dent Sci.* 2022; 17: 276-283.
- 38- Honda M, Sato M, Toriumi T. Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth. *J Endod.* 2017; 43: S35-S39.
- 39- Winning L, El Karim IA, Lundy FT. A Comparative Analysis of the Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Dev.* 2019; 28: 1050-1058.
- 40- Sahai S, Wilkerson M, Xue H, et al. Wharton's Jelly for Augmented Cleft Palate Repair in a Rat Critical-Size Alveolar Bone Defect Model. *Tissue Eng Part A.* 2020; 26: 591-601.
- 41- Bangun K, Sukasah CL, Dilogo IH, et al. Bone Growth Capacity of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells and BMP-2 Seeded Into Hydroxyapatite/Chitosan/Gelatin Scaffold in Alveolar Cleft Defects: An Experimental Study in Goat. *Cleft Palate Craniofac J.* 2021; 58: 707-717.
- 42- Gomez M, Wittig O, Diaz-Solano D, Cardier JE. Mesenchymal Stromal Cell Transplantation Induces Regeneration of Large and Full-Thickness Cartilage Defect of the Temporomandibular Joint. *Cartilage.* 2021; 13: 1814S-1821S.
- 43- Zhang S, Teo KYW, Chuah SJ, Lai RC, Lim SK, Toh WS. MSC exosomes alleviate Temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. *Biomaterial.* 2019; 200:35-47.
- 44- Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, Hui JHP, Lim SK, Toh WS. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. *Biomaterials* 2018; 156:16-27.
- 45- Köhnke R, Ahlers MO, Birkelbach MA, et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Regenerative Treatment by a Stem Cell Containing Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP)-An In Vivo Animal Trial. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 443.
- 46- Kushihiro H, Takahashi H, Tanaka A. Effects of the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw by local administration of a dental pulp stem cell-conditioned medium to the rat tooth extraction socket. *Odontology.* 2021; 109: 836-844.
- 47- Dong X, Shen LH, Yi Z, He LH, Yi Z. Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells Can Prevent Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Med Sci Monit.* 2021; 27:e929684.
- 48- Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet.* 1987; 20:263-272 .
- 49- Abe T, Sumi K, Kunimatsu R, et al. Bone Regeneration in a Canine Model of Artificial Jaw Cleft Using Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Carbonate Hydroxyapatite Carrier. *Cleft Palate Craniofac J.* 2020; 57: 208-217.
- 50- Lynn JV, Ranganathan K, Luby AO, et al. Therapeutic Efficacy of Adipose-Derived Stem Cells Versus Bone Marrow Stromal Cells for Irradiated Mandibular Fracture Repair. *Ann Plast Surg.* 2022; 89: 459-464.

- 51- Liu Y, Kuang B, Rothrauff BB, Tuan RS, Lin H. Robust bone regeneration through endochondral ossification of human mesenchymal stem cells within their own extracellular matrix. *Biomaterials*. 2019; 218: 119336.
- 52- Lin Z, Zhang X, Fritch MR, et al. Engineering pre-vascularized bone-like tissue from human mesenchymal stem cells through simulating endochondral ossification. *Biomaterials*. 2022; 283: 121451.
- 53- Xia B, Deng Y, Lv Y, Chen G. Stem cell recruitment based on scaffold features for bone tissue engineering. *Biomater Sci*. 2021; 9: 1189-1203.