

# Doku Mühendisliği ve Oral-Maksillofasiyal Bölgede Uygulamaları



Prof. Dr. Nevin Büyükkayüz  
İstanbul Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız-Diş-Çene Hastalıkları  
ve Cerrahisi AD



Dişhekimisi Esin İlkem KURU  
İstanbul Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız-Diş-Çene Hastalıkları  
ve Cerrahisi AD  
esinilkem@hotmail.com

Son yıllarda hücre biyolojisindeki inanılmaz gelişmeler, hasarlı dokuları onarmak için doku ve organların üretilmesinin yolunu açmıştır. Hücre ve moleküler biyoteknoloji alanındaki güncel gelişmeler hücre terapisi ve doku mühendisliği gibi ileri tedavi yöntemlerinde de ilerleme sağlamaktadır. Doku mühendisliği; 1) kanser, hastalık veya travma nedeniyle zarar görmüş dokuların in vitro geliştirilen doku ve organlarla değiştirilmesi veya fonksiyonlarının desteklenmesi veya 2) doku tamirinin direkt olarak vücut içinde (in vivo) yönlendirilmesi olarak ifade edilir. Doku mühendisliği; hastalıklı veya ölü dokuların yerine fonksiyonel, sağlıklı doku ve organların oluşturulmasını amaçlayan bir bilim dalıdır. Tek bir doku veya organın oluşturulmasında; uygun doku iskeletlerinin, hücre kaynaklarının ve sinyallerin tanımlanması gereklidir. Bu hücre- sel tedavi yaklaşımında, izole edilmiş hücreler ex vivo şartlarda üç-boyutlu hücre dışı matriks molekülleriyle benzerlik taşıyan tasarlanmış yapı iskeleleri üzerine ekildikten sonra özel şartlar altında yeniden farklılaştırılarak çoğaltılmakta ve oluşan dokuya benzer yeni hibrit yapılar geri nakledilmektedir. Kraniofasiyal doku mühendisliği; konjenital anomaliler, travma veya hastalıklar sonu kaybedilmiş dental, oral ve kraniofasiyal yapıların yeniden oluşturulmasını ve rejenerasyonunu sağlamayı hedeflemektedir. Oral ve kraniofasiyal dokuların rejenerasyonu, temel bilimler, klinik bilimler ve mühendislik teknolojisinin sentezini gerektirir. Bu derleme doku mühendisliği ve oral-maksillofasiyal bölgedeki prelinik ve klinik çalışmalar hakkında mevcut bilgi ve güncel gelişmeleri anlatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doku mühendisliği, diş hekimliği, oral cerrahi.

## DOKU MÜHENDİSLİĞİ

“Doku mühendisliği” kavramı ilk olarak 1993 yılında Langer ve Vacanti tarafından bir iskele ile veya iskele olmaksızın hücre transplantas-

yonu ile yeni doku ve organların oluşturulması süreci için kullanılmıştır<sup>1</sup>. Doku mühendisliği, herhangi bir nedenle yapısı bozulmuş biyolojik dokuları yeniden eski haline getirme, yapısal ve fonksiyonel özelliklerini onarmayı amaçlayan multidisipliner bir bilim dalıdır. Yeni dokuların büyüme ve geliştirilmesi için biyokimya, hücre biyolojisi, moleküler biyoloji gibi alanlardan faydalanılmaktadır<sup>2,3</sup>. Doku mühendisliği uygulamaları için gerekli üç ana komponent;

1. Hasar görmüş veya yok olmuş dokuyu oluşturacak hücreler,
2. Taşıyıcı görevi yapan ve hücrelere destek olan materyaller
3. Hücre üremesi ve farklılaşması için gerekli morfojenik sinyaller, sitokinler ve diğer biyoaktif faktörlerdir<sup>4,5</sup>.

**Amerikan Ulusal Sağlık Örgütünün (NIH) tanımlamasına göre doku mühendisliği;** dokunun içinde büyüyebileceği bir yapı iskeletinin oluşturulmasını takiben, hücrelerin buraya ekilmesi, bu yapının hücrelere besin ve oksijen desteği sağlayacak biyoreaktörlere yerleştirilmesi ve hücreler iskeleti dolduracak kadar çoğaldığında yapının biyoreaktörden çıkarılarak vücuda implante edilmesidir<sup>6</sup>. Doğru fonksiyon gösteren yapılar oluşturabilmek için güncel mühendislik prensipleri ve malzeme bilimleri kullanılmaktadır.

Doku mühendisliğinde; klasik biyomateryal uygulamalarından farklı olarak sadece kaybedilen dokulara ait boşlukların doldurulması değil, dokunun oluşum ve rejenerasyon mekanizmalarını anlayarak fonksiyon görebilen dokuların elde edilebilmesi hedeflenmektedir<sup>7,8</sup>. Doku mühendisliği uygulamaları ile vücut içine yerleştirilen yapılar vücudun geri kalan doğal dokuları gibi fiziksel ve biyolojik uyarılara ve değişimlere karşı cevap vererek uyum göstermelidir. Bu özellik; doku mühendisliği ile oluşturulan yapıların canlı hücre içermeyen biyomateryal uygulamalarına kıyasla

en önemli üstünlüğüdür. Canlı hücre içermeyen biyomateryal uygulamaları doku içerisinde zamanla yıkıma uğrayabilirler veya fiziksel niteliklerini kaybedebilirler. Doku mühendisliği uygulamalarıyla elde edilen yapılar ise, dış etkenlere ve fizyolojik gereksinimlere yanıt vererek, ekstrasellüler matris yapısını yeniden şekillendirerek istenilen niteliklerini korumalıdır<sup>9</sup>.

Son yıllarda tıp biliminde, vücut yapılarının tamiri ve rejenerasyonu için kök hücre ve doku mühendisliği uygulamaları önem kazanmıştır. Bu konsept artık "rejeneratif tıp" adı verilen bir tedavi şekli olarak adlandırılmaktadır. Kök hücrelerin kolaylıkla bölünebilme ve farklı hücre tiplerine dönüşebilme yetenekleri, onları gelecekteki medikal tedavilerde ve klinik uygulamalarda önemli rol oynayacaklarını göstermektedir<sup>5</sup>.

Bir organ ve dokunun kaybı veya bozukluğu, diğer vücut sistemlerine de zarar veren ve tedavileri oldukça masraflı olan problemlerdir. Her yıl, dünyada doku kayıpları ve organların iflas etmesi gibi sağlık sorunlarından dolayı milyar dolarlık sağlık harcamaları yapılmaktadır. Bu gibi sağlık sorunları olan hastalar, organ transplantasyonu, cerrahi yöntemler veya medikal cihazlarla tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Organ nakilleri, donör yetersizliği nedeniyle kısıtlanmaktadır, cerrahi müdahalelerde iyileşme süreçlerinin oldukça uzun sürmesi sorunu ise istenmeyen bir durumdur, medikal aygıtların fonksiyonel dokuların taklidini yapmakta yetersiz kalması günümüzde halen üzerinde çalışılan konulardandır. Bu yöntemlerle sayısız hayat kurtarılmış ve hastaların hayat kaliteleri artırılmış olsa da sonuçlar mükemmel değildir. Son gelişmeler araştırmacıları hücre bazında, biyoloji ve mühendisliğin birleştiği, in vitro koşullarda yaptıkları çalışmalarla, doku fonksiyonlarını onarmak, korumak ve geliştirmeyi amaçlayan 'doku mühendisliği' ne yönelmiştir. Fonksiyonel dokuların yerine aynı fonksiyonu gören yeni dokuların geliştirilmesi birçok çevresel etkinin kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırmıştır. Bununla birlikte, yerel hücre-hücre etkileşimlerinin tam olarak sağlanabilmesi, doku mühendisliği çalışmalarında anahtar rol oynamaktadır<sup>1,6,10</sup>.

Yeni dokuların oluşturulmasında; kondüktif, indüktif yaklaşımlar ve hücre transplantasyonu olmak üzere 3 temel teknik bulunmaktadır. Kondüktif yaklaşımda, var olan dokunun büyüme ve gelişme kapasitesini kolaylaştıran ve pasif tutum sergileyen

biyomateryallerden faydalanılır. Dış hekimliğinde, bariyer membranların kullanımı ile yönlendirilmiş doku rejenerasyonu kondüktif yaklaşıma iyi bir örnektir. Bariyer membran kullanımı ile rejenerasyon sahasına farklı hücrelerin girmesi engellenerek yeni kemik oluşumu sağlanır<sup>2,11</sup>.

İndüktif yaklaşımda, defekt sahasına yakın alandaki hücrelerin spesifik biyolojik sinyallerle aktivasyonu sağlanmaktadır. Büyüme faktörleri ve genleri taşıyan bir araç olan çözünebilir polimer iskeletlerden faydalanılır. Polimerin çözülmesiyle büyüme faktörleri ve genler kontrollü olarak salınırlar. Kemik morfogenezik proteinlerinin (BMPs) kullanımı indüktif yaklaşıma örnektir. Yapılan pek çok çalışmada kemik morfogenezik proteinlerinin iyileşme sahasında yeni kemik formasyonunu indüklediği görülmüştür. Bu nedenle kemik morfogenezik proteinlerinin iyileşmeyen uzun süreli kırıkların ve periodontal doku rejenerasyonunda etkili olacağı düşünülür<sup>2,11</sup>.

Her özgün doku için hangi indüktif faktörün kullanılması gerektiğinin tam olarak bilinmemesi indüktif yaklaşıma kısıtlama getirmektedir. Bu nedenle yeni doku oluşturulmasında hücre transplantasyonu önem kazanmaktadır. Büyük doku ve organ kayıplarında veya kısa sürede doku replasmanı gereken durumlarda, spesifik doku için indüktif faktörler bilinmediğinde hücre transplantasyonunun önemi büyüktür<sup>11</sup>. Laboratuvarda büyütülmüş hücreler, yeni doku veya organ oluşumunun istendiği yere yerleştirilir. Hücre transplantasyonu multidisipliner bir çalışmayı gerektirir.

Klinisyen veya cerrah ilgili sahadan biyopsi yapılarak oluşturulması planlanan hücreleri içeren ufak bir parça hazırlar. Hücre biyolojisinin prensipleri istenilen hücrelerin laboratuvar ortamında çoğaltılmasında ve fonksiyonlarını devam ettirebilmeleri için gereklidir. Biyomühendisler ise transplantasyonu yapılacak olan dokuyu biyoreaktörler içerisinde oluştururlar. Son olarak klinisyen veya cerrah yeni dokuyu gerekli bölgeye implante eder. Transplantasyondan sonra hücreleri taşıyan polimer iskelet ya çözünür ya da organizmada bulunan hücreler ve transplate edilen hücreler tarafından remodele edilir<sup>2</sup>.

Doku üretimi, istenilen özelliklere sahip polimerik materyal yüzeylerinde gerçekleşir. Bu nedenle yüzeyinde hücrelerin üreyebileceği çeşitli destek malzemelerin geliştirilmesi ve daha sonra bu

yüzeylerde hücrelerin üretilerek üç boyutlu doku özelliğinin kazandırılması gerekir. Çalışmalarda kullanılan polimerik desteğin parçalanma hızı önem taşır. Doku mühendisliğinde sentetik veya doğal kalsiyum fosfatlar ve polilaktik asit, poliglukolik asit gibi sentetik ve de kollagen, fibrin gibi doğal polimerler kullanılmaktadır<sup>6,10</sup>. Bu polimerler rezorbe olan ve olmayan formlarda bulunmaktadır. Bu materyalleri seçerken uzun dönem biyouyumluluğu önem taşır. Rezorbe olabilen materyallerin doku istenilen biyolojik ve mekanik özelliklere ulaştıktan sonra rezorbe olması önemlidir. Rezorbe olmayanlarda ise uzun dönemde ortamda hala dokuya yabancı materyal bulunacaktır. Bu materyale karşı reaksiyon gelişme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır<sup>1,12</sup>.

Hücre nakil için, hastadan ya da vericiden alınan hücrelerle, küçük hücre kümeleri kullanılır. Bunlar hasarlı dokuya doğrudan aşılabilir gibi, bozunur bir yapı iskelesiyle laboratuvarda birleştirildikten sonra da nakledilebilir. Doku naklinde, çözünebilir bir yapı iskelesiyle birlikte hastadan veya vericiden alınan hücreler kullanılarak laboratuvar koşullarında üç boyutlu tam bir doku elde edilir. Meydana getirilen doku kültürü “olgun” faza eriştiğinde de hastanın vücuduna nakledilir. Yerinde yenileme tekniğindeyse, yapı iskelesi hasarlı dokuya doğrudan nakledilir ve vücut hücrelerini uyararak, doku tamirine yardımcı olur. Hücre nakli için kullanılan kaynaklar; hastadan alınan “otolog” hücreler, hastayla immünolojik olarak bir benzerlik göstermeyen bir insan vericiden alınan “allogenik” hücreler ve farklı bir türden alınan “ksenogenik” hücreleri içerir. Bu işlemlerde kendi kendini yenileme ve farklı hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip olan embriyonik kök hücreler kullanılabilir gibi, olgunlaşmanın farklı safhalarında bulunan hücrelerden oluşan karışımlar da (kök ve progenitor hücreleri de içeren) kullanılabilir. Bazı yaklaşımlarda hücre karışımları kullanılmakla birlikte, çoğunlukla kök hücrelerin ayrılması ve zenginleştirilmesi yoluna gidilir<sup>10,13</sup>.

Hücrelerin, organların spesifik şekillerini oluşturma mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılma noktasında değildir. Vücut dışında oranların üç boyutlu yapılarını oluşturabilmek amacıyla sentetik ya da doğal polimer yapıları organik iskeletler kullanılır. Bu iskeletler belirli bir süre sonra çözünmekte ve hücrelerin içlerine yerleştirilen

büyüme faktörleri yardımıyla da hücrelerin daha hızlı çoğalmaları sağlanmaktadır. Ancak, büyük bir organın oluşturulması için yalnızca geniş çaplı bir hücre kümesi oluşturmak yeterli olmamaktadır. Organın işlevlerini yerine getirebilmesi için damar ve kanal sistemine de ihtiyaç duyulmaktadır<sup>14</sup>. Bunun için hücreler kapiller damarlarımıza birkaç µm’den daha uzak konumlandırılmamalıdır. Bu nedenle polimer iskeleti, hücre organizasyonu ve büyümesine rehberlik edecek ve besin difüzyonuna izin verecek şekilde tasarlanmalıdır. İdeal olarak matrikste kanlanma önceden sağlanmış olmalı ve implantasyondan sonra hücre sayısı arttıkça kanlanma sağlanabilmelidir. Yeni damar oluşumu ve kanlanma, alıcı dokunun implanta doğal cevabı olmalı veya anjiyojenik faktörlerin yavaş salınımıyla uyarılabilmesi gereklidir<sup>1,15</sup>.

#### **ORAL- MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE DOKU MÜHENDİSLİĞİ**

Travma, konjenital anomaliler, onkolojik rezeksiyonlar ve ilerleyici deformasyona sebep olan metabolik hastalıklar sonucu oral ve kraniyofasiyal dokularda oluşan defektler ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Bu defektler hastada hem estetik problemlere yol açmakta hem de fonksiyonları etkilemektedir<sup>16</sup>. Oral ve maksillofasiyal cerrahide büyük bir defektin rekonstrüksiyonunda, fonksiyon ve estetiğin restore edilebilmesi amacıyla sert ve yumuşak dokular yeniden şekillendirilmektedir. Kemik ve kıkırdak doku, kas, sinir, deri ve mukoza gibi dokuların, doku mühendisliği uygulamaları ile üretilerek maksillofasiyal bölge rekonstrüksiyonlarında kullanımı amaçlanmaktadır<sup>17</sup>.

Kemik doku mühendisliği, diş hekimliği ve oral-maksillofasiyal cerrahiye ilgilendiren doku mühendisliği uygulamalarında önemli bir yere sahiptir. Yaralanmalar, onkolojik cerrahi ve konjenital hastalıklar sonucu oluşan kemik defektleri önemli bir sağlık problemidir. Günümüzde bu defektlerin tedavisi için otojen greftler ve allogreftlerden, sentetik biyomateryallerden faydalanılmaktadır. Ancak tüm bu materyallerin bazı dezavantajları mevcuttur. Kemik greftlerinin damarlanma ve alıcı saha ile birleşme problemleri için henüz çözüm bulunamamıştır. Kemik doku mühendisliği, defekt alanında fonksiyonel kemik oluşumunu sağlayacak şekilde polimer yapıları iskeletler üzerinde osteojenik büyüme faktörleri ve osteojenik hücrelerin alıcı bölgeye yerleştirilmesidir. Bu şekilde yeni oluşacak kemik dokusu ile organizmanın fonksiyo-

nunu yerine getirebilmesi sağlanır<sup>18,19</sup>.

Yeni kemik dokusu elde edebilmek için öncelikle otolog kemik hücreleri elde edilmelidir. Bu hücrelerin invitro ortamda çoğaltılmaları ve iskeletlere yerleştirilmelerini takiben defekt sahasına implantasyonları yapılır. Ancak yeni kemik dokusu oluşabilmesi için damarlanma ve oksijen yeterli seviyede olmalıdır<sup>18,19</sup>.

Doku mühendisliği uygulamalarının mandibuler kondil rekonstrüksiyonlarında kullanımı ile çalışmalar da yapılmıştır. Abukawa ve ark. Domuz kemik iliğinden elde ettikleri hücreleri, kültür işlemleri ile çoğaltmışlardır. Domuz kondili şeklini verdikleri polilaktik glikolik asit polimerine osteoblastları ekleyerek implante ettikten 6 hafta sonra kondile benzeyen ve histolojik incelemelerde iskelet yapıya yakın bölgelerde kemik dokusu içeren bir yapı elde etmişlerdir<sup>20</sup>.

Weng ve ark. Kemik ve kırıldak yapıları bir arada bulunduran insan mandibuler kondilini elde etmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, öküz perios-tundan elde ettikleri osteoblast hücrelerini insan kondili şekli verilmiş polilaktik glikolik asit polimerine ekleyip, artiküler yüzeylere de aynı hayvandan elde ettikleri kondrositleri ilave etmişlerdir. Elde edilen bu yapıyı farelerdeki subkütan ceplere yerleştirmişlerdir. 3 gruba ayırdıkları hayvanlardan bir grupta kondil şeklindeki yapının mikroskopik olarak artiküler yüzeyinde hyalin kırıldak ile trabeküler kemik oluşumu izlenmiştir<sup>21</sup>.

Kırıldak dokusu elde edilerek kraniyofasiyal rekonstrüksiyon yapılabilir. Travma ve dejeneratif eklem hastalıkları sonucu oluşan kırıldak doku defektlerinin restorasyonu sağlanmaktadır. Kırıldak dokunun kısıtlı rejenerasyon yeteneği ve indüktif moleküllerden yoksun oluşu, araştırmacıları doku mühendisliği ile kırıldak üretimine yöneltmiştir. Küçük kırıldak defektlerinde iskelet yapı olmaksızın hücre transplantasyonu yapılarak defekt tamir edilebilmektedir<sup>22</sup>. Temporomandibular eklem ve nasal septum gibi kırıldak yapıların rejenerasyonu için polimer yapıda iskeletlerin kullanımı gerekmektedir<sup>23,24</sup>.

Doku mühendisliği uygulamalarında en başarılı sonuçları deri dokusu uygulamaları oluşturmaktadır. Yanık, invaziv kanserlerin radikal rezektif cerrahileri ve ateşli silah yaralanmaları, bıçak laserasyonları gibi major travmalar sonucu

oluşan cilt defektlerinin rekonstrüksiyonlarında doku mühendisliğinden faydalanılmaktadır. Derinin hem dermal hem de epidermal komponenti laboratuvar ortamında oluşturulabilmektedir. Bunun için çeşitli hücrelerin kombinasyonları ve uygun polimer taşıyıcılar kullanılır. Ayrıca piyasada klinik kullanıma uygun FDA onaylı doku mühendisliği ile elde edilmiş doku greftleri de bulunmaktadır<sup>25,26</sup>.

Oral mukoza üretimi için de deri üretimine benzer yaklaşımlar mevcuttur. Henüz deneysel aşamada olan bu çalışmalarla; oral mukoza ve gingiva transplantasyonu ile periodontal greft cerrahisine ve dişeti çekilmelerinin tedavisine alternatifler getirilmesi amaçlanmaktadır<sup>27</sup>.

Biyomühendislik esasları ile diş oluşturulmasına yönelik doku iskeleti esaslı ve doku iskeleti esaslı olmayan gelişimsel biyoloji esaslı iki farklı yaklaşım mevcuttur. Doku iskeleti esaslı yaklaşım; hücrelerin in vitro olarak alınması, çoğaltılması, farklılaştırılması ve doku iskeletlerine yerleştirilmeleri sonrasında in vivo implantasyonları esasına dayanır<sup>28</sup>. Doku iskeleti olmayan yaklaşımda ise, organotip diş gelişimi önem taşır. Gelişimsel sinyallere ek olarak lokal ortamın epitelyal ile mezenkimal dokular arasındaki etkileşimleri destekleme yeteneği önem taşır<sup>29</sup>. Dişin yeniden oluşturulmasında halen güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bunlardan birincisi doğru morfolojiye sahip diş rejenerasyonuna ilişkin geleneksel doku mühendisliği prensiplerinin sınırlı olmasıdır. Diğer bir güçlük de kemik iliği hücrelerinin diş germi hücrelerine farklılaşmasına olanak sağlayan embriyonik bir ortamın yaratılma tekniğinin halen netleştirilememesidir. Ayrıca diş boyutunu, rengini ve şeklini de kontrol edebilecek bir yöntem henüz bulunamamıştır<sup>30</sup>. Biyomühendislik ürünü dişlerde kök oluşturma konusunda belirli oranda başarılı sonuçlar elde edilmiş olsa da sırasıyla hücre sinyal faktörlerinin uygun olmaması veya eksik olması; gelişimsel zamanlamanın değişmesi ve hücreler/dokuların uzaysal ilişki ve organizasyonunun uygun olmamasından dolayı başarısızlıklar devam edebilmektedir<sup>31</sup>.

Tükürük bezlerinin rejenerasyonunda da doku mühendisliği uygulamalarından faydalanabilir. Çeşitli sebeplerden ötürü (radyoterapi, Sjögren Sendromu vb.) tükürük bezlerindeki doku ve fonksiyon kaybı kişinin hayat kalitesini oldukça etkilemektedir<sup>11</sup>. Baum ve ark. polimer bir tüpün

lumenine epitel hücreleri yerleştirerek tek yönlü sıvı akışına izin veren bir tükrük bezi modeli oluşturmuşlardır<sup>32</sup>. Bu yapının bukkal mukozaya implante edilmesiyle tükrük bezi fonksiyonunu yitirmiş hastalarda yutma güçlüğü, çürükler ve mukozal infeksiyonların engellenebileceği düşünülebilir.

## SONUÇ

Doku mühendisliğinde amaç büyüyen, gelişen ve canlılığını koruyabilen insan dokusu veya organları elde etmektir. Biyoyumlu yapay iskeletler doku mühendisliğindeki ilk aşamadır. Yapay iskeletler daha sonra kültür ortamında çoğaltılan hücrelerle birleştirilir ve hücrelerin yapay iskeletle uyum sağlayarak çoğalmayı ve farklılaşmayı sürdürmeleri beklenir. Çeşitli yöntemler kullanılarak günümüzde kemik, kırıldak gibi dokuların üretilmesi üzerine yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Günümüzde doku mühendisliği uygulamaları tam anlamıyla klinik uygulamalar arasına yerleştirilememiştir. Çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen tedavi protokolleri arasında yer alabilmesi için daha çok sayıda araştırmaya gerek duyulmaktadır. Üç boyutlu modelleme, yeni biyomalzemeler, mikro ve nano boyutlu doku iskeletlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kraniyofasiyal komplekste kök hücre ve doku mühendisliği uygulamalarının yaygınlaşması ile hastaların önemli estetik ve fonksiyonel problemlerine daha etkin çözümler getirilecektir. Çeşitli sebeplerden dolayı oluşmuş defekterin bu uygulamalarla rekonstrüksiyonu hastaların psikolojik açıdan da iyileşme göstermesine yardımcı olarak memnuniyet verici sonuçlar elde edilmesini sağlar.

## KAYNAKLAR

1. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science. 1993;260(5110):920-926.
2. Kaigler D, Mooney D. Tissue Engineering's Impact on Dentistry. Journal of Dental Education. 2001;65(5):456-462.
3. Elçin M. [Tissue Engineering]. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2008;1(2):36-43.
4. Estrela C, Alencar AH, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. Braz Dent J 2011;22(2):91-98.
5. Ringe J, Kaps C, Burmester GR, Sittinger M. Stem cells for regenerative medicine: advances in the engineering of tissues and organs. Naturewissenschaften. 2002;89(8):338-335.
6. Tekel N. [The application of tissue engineering on bone regeneration in oral and maxillofacial surgery] Türk Oral Maksillofas. Cer. Derg. 2006;1(2):10:22-26.
7. Salgado AJ, Coutinho O, Reis RL. Bone tissue engineering: State of

- the art and future trends. Macromolecular Bioscience, 2004;4(8):743-765.
8. Heng BC, Cao T, Stanton W, Robson P, Olsen B. Strategies for directing the differentiation of stem cells into the osteogenic lineage in vitro. Journal of Bone Mineral Research 2004;19(9):1379-1394.
9. Vacanti CA, Vacanti JP. The science of tissue engineering. Orthopedics Clinics of North America, 2000;31(3):351-356.
10. Deliloğlu Gürhan İ, Özen Ö, Sözer P, Lülecı İ. [Stem Cells and Tissue engineering] Sağlıkta Birikim Dergisi. 2009;1(5):143-168.
11. Baum BJ, Moonet D. The impact of tissue engineering on dentistry. JADA 2000;131(3):309-318.
12. Gümüşdereliolu M. [Tissue engineering]. Bilim ve Teknik Dergisi, Haziran 1993;26:465-466.
13. Yaşar S, Aydın C. [Tissue Engineering in Endodontics]. Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Özel Dergisi. 2010;1(3):58-65.
14. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. J Oral Rehabil 2009;36(5):368-389.
15. Cassell OCS, Hofer SOP, Morrison WA, Knight KR. Vascularization of tissue-engineered grafts: the regulation of angiogenesis in reconstructive surgery and in disease states. Br J Plas Surgery 2002;55(8):603-610.
16. Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. J Periodontol. 1998;69(3):303-313.
17. Garcia-Godoy F, Murray PE. Status and potential commercial impact of stem cell-based treatments on dental and craniofacial regeneration. Stem Cells Dev. 2006;15(6):881-887.
18. Boyan BD, Lohman CH, Romeo J, Schwartz Z. Bone and cartilage tissue engineering. Clinics in Plastic Surgery. 1999;26(4):629-645.
19. Alsberg E, Hill E, Mooney DJ. Craniofacial tissue engineering. Crit Rev in Oral Biol Med 2001;12(1):64-75.
20. Abukawa H, Terai H, Hannouche D, Vacanti JP, Kaban LB, Troulis MJ. Formation of a mandibular condyle in vitro by tissue engineering J. Oral Maxillo Surg. 2003;61(1):94-100.
21. Weng Y, Cao Y, Silva CA, Vacanti MP, Vacanti CA. Tissue-engineered composites of bone and cartilage for mandible condylar reconstruction. J Oral Maxillo Surg. 2001;59(2):185-190.
22. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994;331(14):889-895.
23. Puelacher WC, Mooney DJ, Langer R, Upton J, Vacanti JP, Vacanti CA. Design of nasoseptal cartilage replacements synthesized from biodegradable polymers and chondrocytes. Biomaterial 1993;15(10):774-778.
24. Puelacher WC, Wissler J, Vacanti CA, Ferraro NF, Jaramillo D, Vacanti JP. Temporomandibular joint disc replacement made by tissue-engineered growth of cartilage. J Oral Maxillofac Surg 1994;52(11):1172-1177.
25. Parenteau N. The organogenesis story. Sci Am 1999;280(4):83-84.
26. Naughton G. The advanced tissue sciences story. Sci Am 1999;280(4):84-85.
27. Mizuno H, Emi N, Abe A, Takahashi I, Kojima T, Saito H et al. Successful culture and sustainability in vivo of gene-modified human oral mucosa epithelium. Hum Gene Ther 1999;10(5):825-830.
28. Hacking SA, Khademhosseini A. Applications of microscale technologies for regenerative dentistry. J Dent Res 2009; 88(5): 409-421.
29. Yen AH-H, Sharpe PT. Stem cells and tooth tissue engineering. Cell Tissue Res 2008; 331(1): 359-372.
30. Nakahara T, Ide Y. Tooth regeneration: Implications for the use of bioengineered organs in first-wave organ replacement. Hum Cell 2007; 20(3): 63-70.
31. Fong HK, Foster BL, Popowics TE, Somerman MJ. The crowning achievement: getting to the root of the problem. J Dent Educ 2005;69(5):555-570.
32. Baum BJ, Wang S, Cukierman E, Delporte C, Kagami H, Marmary Y et al. Re-engineering the functions of a terminally differentiated epithelial cell in vivo. Ann N Y Acad Sci 1999;875:294-300.