

BÖLÜM 2

KÖK HÜCRE VE ORTODONTİ

Bedirhan DÖKÜLMEZ¹
Hatice Kübra OLKUN²

GİRİŞ

Ortodonti; dental maloklüzyonların, dentofasial deformitelerin, çenelerin kapanış bozukluklarının tedavisiyle ilgilenen bir bilim dalıdır (1). Ortodontik tedavilerle bu problemler tedavi edilebilse de hem fizyolojik açıdan hem de estetik açıdan elde edilen sonuçlar her zaman mükemmel seviyede olamayabilmektedir. Bu tedavilerin sonuçlarını daha iyi düzeye çıkarmak için kök hücre bazlı tedavilerle rejeneratif yöntemlerin etkisi günümüzde araştırılan konulardan birisidir.

Kök hücreler uygun koşullar altında başka hücrelere farklılaşma kapasitesine sahip olan ve kendini yenileyebilen hücrelerdir. Kök hücreleri elde etmek için birçok farklı kaynak bulunmaktadır. Bu kaynaklardan başlıcaları; kas, dermis, kemik iliği, yağ dokusu, periost, kan, umbilikal kord, snoviyal membran ve dental dokulardır (2,3). Ortodontik veya oral sağlığı korumak amaçlı çekilen dişler de, kök hücre kaynağı olarak kolay elde edilmesi açısından son zamanlarda tercih sebebi olmuşlardır (4). Bu çalışmanın amacı çok güncel bir araştırma konusu olan kök hücrelerin bugüne kadar ortodonti alanındaki kullanım alanlarını sunmaktır.

KÖK HÜCRE

Tarihçe

Kök hücre tanımının bilimsel kaynaklarda ortaya çıkması aslında çok da yeni olmayıp yaklaşık 150 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. İlk kez 1868 yılında, Ernst Heinrich Philipp August Haeckel tarafından tek bir döllenen yumurtanın çok hücreli, fonksiyonlu bir organizmaya dönüşebilmesinden yola çıkarak başlayan çalışmalar 1924 yılında, Alexander Maksimov' un kemik iliğinden birçok farklı hücreye farklılaşabilecek mezenşimal hücreleri tanımlanması ile devam etmiş (5-7). 1960 yılında, hematopoetik kök hücrelerinin keşfedilmesi ile de kök hücre

¹ Dt., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD., bedirhandokulmez@gmail.com

² Dt., Ortodonti Uzmanı, Özel Muaynehane, kubra87olkun@gmail.com

çalışmalarının sağlam temelleri atılmıştır. 19. yüzyılın sonuna doğru alman bilim adamları Hans Spemann ve Jacques Loeb embrio hücrelerinde yaptıkları deneylerle kök hücreler hakkındaki sırları ortaya çıkarmaya başlamışlardır (8).

Ülkemizde kök hücre çalışmalarının öncülerinden Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün ise insan hayatını uzatmanın sırrının, doğum sonrasında atılan kordon hücreleri ve plasentada olduğunu söylemiştir. 1967 yılında karsinoma hücrelerinin kültür ortamında çoğaltılıp farelere aktarılması ve bu teratokarsinomlardan 3 germ tabakasının geliştiğinin gözlemlendiği çalışma bu alanda yapılan önemli çalışmalardan biridir. Farelerde yapılan çalışmalardan sonra in vitro yollarla döllenmiş embriyolar üzerine çalışmalar başlamıştır. Bu yıllarda yapılan çalışmalar ilk başta başarısız olsa da 1998 yılında ilk insan kök hücreleri kültür edilebilmiştir. İnsanlarda kök hücre alanındaki çalışmalar gelişmeye devam ederken bu çalışmalar dönemin bilimsel çalışmalarına ilham kaynağı olmuş olsa da bir takım etik sorunları da beraberinde getirmiştir (5-8). Etik sebepler nedeniyle bu çalışmalara gösterilen tepkiler yapılan çalışmaların yetişkin mezenkimal kök hücreleri üzerinde yoğunlaşmasına sebep olmuştur. 2000'li yıllardan itibaren kök hücrelerin oral dokulardan elde edilebilirliği fark edilmiş hem buradaki dokulara ulaşım kolaylığı hem de etik sorunları olmaması nedeniyle bu alandaki çalışmalar artmıştır (9).

Günümüze gelindiğinde ise kök hücre çalışmaları, hasara uğradığında geri dönüşümünün mümkün olmadığı düşünülen birçok dokuda rejeneratif yöntemlerle yeni bir çağ başlatarak birçok insana umut olmuştur (10).

KÖK HÜCRELERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Kök hücreleri organizmanın hangi gelişim aşamasından elde edildiklerine göre yetişkin(YKH) ve embriyonik(EKH) kök hücreleri olarak iki başlık altında sınıflayabiliriz. Yetişkin kök hücreler belirli uyaranlar ile farklılaşarak endoderm, mezoderm ve ektodermden gelişen bütün hücrelere dönüşebilen hücrelerdir. Bu gelişim tabakalarından köken alan herhangi bir doku gelişip bu dokudan oluşacak organı meydana getirir (11). Embriyonik kök hücrelerin farklılaşabilme kapasitesi yetişkin kök hücrelerinden daha fazladır bunun yanında her yetişkin kök hücresi de aynı dokulara dönüşebilme kapasitesinde değildir. Örneğin kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücreleri kemik üretebilirken gene kemik iliğinden elde edilen hematopoetik kök hücrelerden kemik değil kan elde edilebilir. (Tablo 1) (12)

EMBRİYONİK KÖK HÜCRELERİ

Döllenmeyle meydana gelen zigot ilk kök hücresidir. Döllenmeden sonra oluşan prenatal dönemdeki hücrelerin çoğu embriyonik kök hücreleri adını alır. Embri-

yonik kök hücrelerin uygun şartları içeren kültür ortamında sonsuz sayıda çoğalabildiği gözlemlenmiştir. Bu yüzden teorik olarak ölümsüzdürler ancak embriyonik kök hücrelerin hangi hücreye ne kadar sayıda üreyeceğini kontrol etmenin zor olmasından dolayı teratoma farklılaşma ihtimalleri yüksektir. Bunların yanında embriyonik kök hücreler hakkında çalışma yapmanın getirdiği yasal düzenlemeler ve etik sorunlar nedeniyle günümüzde kök hücrelere dair yapılan çalışmalar yetişkin kök hücrelerine kaymıştır (13). Bütün bu yasal düzenlemeler ve etik sorunlara rağmen hala diyabet (14), omurilik yaralanmaları (15), karaciğer (16) ve kalp nakli (17) gibi alanlarda yapılan kök hücre çalışmalarında embriyonik kök hücreler kullanılmaktadır.

YETİŞKİN KÖK HÜCRELERİ

Yetişkin kök hücreleri özelleşmiş dokularda bulunan farklılaşmamış hücreler olarak tanımlanır. Yetişkin kök hücreler bütün vücudumuzda yer alan yaralanmış veya onarımı gereken dokularda iyileşmeyi, rejenerasyonu sağlamakla görevlidir.

Kemik iliği, yağ, amniyotik sıvı, membrandan dental dokulardan, kandan, plasentadan, tükürük bezlerinden, snoviyal sıvıdan elde edilebilmektedirler (18).

Tablo 1. Kök hücrelerin sınıflanmasına göre farklılıkları

Tipi	Plasitisesi	Özelliği	Elde edildiği kaynak	Farklılaştığı doku veya hücre
Embriyonik Kök Hücre	Pluripotent	Embriyonik	Primordial germ hücreleri, Blastosist hücreleri	Bütün dokular
		İndüklenmiş pluripotent		
Yetişkin Kök Hücre	Multipotent	Hematopoetik	Kemik iliği	Kan, endotel, hepatosit, kas hücreleri
		Mezenkimal	Kemik iliği, yağ, kıkırdak	Kemik, kıkırdak, tendon, kas, ilik stroması, nöral hücreler
		Nöronal	Beyin	Kan, endotel, hepatosit, kas hücreleri
	Unipotent	Uydu hücreleri	Kemik	Osteosit
		Epidermal	Barsak, Epidermis	Epidermal katlardaki tüm hücreler

KÖK HÜCRELER ORAL BÖLGEDE ELDE EDİLDİĞİ YERLER

Kök hücrenin keşfinden başlayıp günümüze gelindiğinde en çok araştırılan konulardan biri de kök hücrelerin nerelerden elde edilebileceği olmuştur. Bu alanda yapılan bir çok araştırma sonucunda oral kavitenin kök hücrelerin toplanması ve kültüre edilebilmesi için kullanılabilir uygun bir alan olduğu ispatlanmıştır (19). Oral bölgede yer alan kök hücre kaynakları aşağıdaki gibidir:

- daimi dişler
- süt dişleri
- apikal papilla hücreleri
- diş germi
- periodontal ligaman
- gingival dokular
- dental pulpa

Tablo 2. Oral dokulardan elde edilen kök hücrelerin özellikleri

Özellikler	DPKH	APKH	SSDKH	PDLKH	DFKH
Konum	Yetişkin diş pulpası	Gelişmekte olan dişlerin apikal papillası	Sürmüş süt dişleri	Periodontal ligament	Gelişmekte olan dişin folikülü
Proliferasyon yeteneği	Orta	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Heterojenitesi	Var	Var	Var	Var	Var
Farklılaşabileceği hücreler	Odontoblast, osteoblast, kondrosit, miyosit, nörosit, adiposit, kornea epitel h. , melanom h.	Odontoblast, osteoblast, nörosit, adiposit	Odontoblast, osteoblast, nörosit, adiposit, kondrosit, miyosit,	Odontoblast, osteoblast, nörosit, kondrosit, sementoblast	Odontoblast, osteoblast, nörosit
Rejenerasyonunda kullanılabileceği dokular	Kemik, Nöron , Kas, Dentin, Pulpa	Kemik, Nöron , Kök , Dentin, Pulpa	Kemik, Nöron , Dentin	Kemik, Dentin, Periodonsiyum	Kemik, Periodonsiyum

Dental pulpa kök hücreleri (DPKH)

Dental pulpa kök hücreleri normal fonksiyonları itibariyle odontoblastlara farklılaşarak tamir dentinin yapımını sağlamaktadır böylelikle diş yapısının sağlam kalmasını sağlarlar. Kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerle karşılaştırıldıklarında DPKH'ler, koloni oluşturmada ve hücre proliferasyonunda kemik iliği kök hücrelerinden daha etkili oldukları gözlemlenmiştir (19,20).

Sürmüş süt dişleri kök hücreleri (SSDKH)

DPKH'leri ile benzer karakterdedirler. Süt dişlerinin germeleri intrauterin dönemin yaklaşık 4. ayından itibaren oluşmaya başladığı için bu dokudan elde edilecek kök hücreler, yetişkin dönemde elde edilebilecek kök hücreler arasında en erken oluşandır. Toplanması kolaydır (19,21).

Periodontal Ligament kök hücreleri (PDLKH)

Periodontal ligament (PDL), dişin gelişim döneminde oluşan folikülün yerini alan ve dişin kemik içindeki en dış tabakası olan sement ile alveolar kemik socketinin iç duvarı arasında bulunan dokudur. PDL, sement ve kemik arasındaki bu ara konuyla birçok farklı hücre tipinin bulunduğu bir alan olmuştur. Yapılan çalışmalar tek bir koloniden izolasyonları ile bu hücrelerin mezenkimal kök hücreleri gibi özelliklere sahip olup hem sementoblast benzeri hücrelere hem de yağ hücrelerine farklılaşabileceklerini göstererek doku rejenerasyonu için bu hücrelerin de bir aday olduğunu ortaya koymuştur (22).

Apikal Papilla Kök Hücreleri (APKH)

Apikal papilla, gelişmekte olan daimi dişlerin apeksinde bulunan ve dental papillanın karakteristik özelliklerini taşıyan bölgeye verilen isimdir. Dental papilla diş yapısının oluşumunu devam ettirir ve sonunda pulpa dokusunu oluşturur bu sırada apikalde kalan hücreden zengin bölge apikal papillayı oluşturur. APKH'lerin sadece dental dokuların oluşumunu değil, birçok farklı dokunun oluşumunu sağlayabilecek özellikte olduğu tespit edilmiştir (23). Martens ve arkadaşlarının yaptığı çalışma APKH'lerinin farklılaşmamış halde olmalarına rağmen nöral markerları express edebiliği ve büyüme faktörlerini salgılamaları ile sinir rejenerasyonu konusunda alternatif olabileceklerini ortaya koymuştur (24).

Dental Folikül Kök Hücreleri (DFKH)

Dental folikül, dişin sürmesine katkıda bulunan ve dişi çepeçevre saran ektomezim kaynaklı gevşek bağ dokusudur. DFKH'lerin normal fizyolojisinde birkaç doku türünü oluşturma kapasitesine sahip olduğu için APKH'lerinde olduğu gibi bu hücrelerin de plastisitesinin diğer dental dokulardan elde edilen kök hücrelerden daha yüksek olabileceği düşünülmüştür ama bu düşüncelerin desteklenmesi için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir (25,26).

Dişetinden Türetilmiş Mezenkimal Kök Hücreleri

Dişeti; alveolar kemiği, retromolar bölgeyi ve dişleri kaplayan, oral immunitede görev alan mukozal bir bariyerdir. Bu bölgeden hücre elde etmenin kolaylığı ve dişetin hızlı iyileşme kapasitesi göz önüne alınarak dişeti hakkında daha çok

araştırma yapılmaya başlanmıştır. Zhang ve arkadaşları 2015 yılında yaptığı çalışma ile dişetinden de kök hücre benzeri özellik gösteren, immunomodülatör kapasitesi çok yüksek hücreleri koloni edebildiklerini rapor etmişlerdir (28).

Ortodontide Kök Hücre Uygulamaları

Kök hücre bazı rejeneratif tedaviler her alanda uygulanmaya başlasa da ortodontik tedavilerde uygulanması aşağıdaki alanlarda olmuştur:

- dudak damak yarıkları
- distraksiyon osteogenezis
- kök ve periodontal doku mühendisliği
- rapid maxiller ekspansiyon
- temporomandibuler eklem defektleri tedavilerinde
- relaps önleme
- tedavi süresi kısaltma

DUDAK DAMAK YARIKLARI

Dudak damak yarıkları; dudakları, sert ve yumuşak damakları veya bunların kombinasyonunu içeren embriyolojik gelişim sürecinde çeşitli nedenlerle dokular arası birleşmenin sağlanamadığı bir kraniofasial malformasyondur. Tedavi planlamasında en büyük amaç mümkün olduğunca az yara izi bırakarak dokuları normal anatomik pozisyonuna getirip hastaların konuşma, nefes alma ve beslenme gibi ihtiyaçlarını yerine getirebilmesini sağlamaktır. Raposo ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir çalışmada kök hücrelerin kullanımıyla yumuşak ve osseoz dokuların iyileşmesinde anlamlı gelişme bulunmuştur (29). Cerrahilerden elde edilen sonuçların daha da iyileştirilmesi için Mazetti ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada; hastaya uygulanan ilk ameliyattan itibaren umbilikalkord ve plasenta kanından elde edilen kök hücreleri kullanılmıştır (30). Sonuçlar göstermiş ki DDY tedavilerinde kök hücre kullanılan hastalarda kullanılmayanlara göre operasyon sonrası inflamasyon ve komplikasyonlar daha az olmakla birlikte kemik dokusu oluşumu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (29,30).

DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİS

Distraksiyon osteogenezis, başka bir deyimle “endojen kemik dokusu mühendisliği” uzuvların uzunluğunu artırmak için ve birçok kraniofasial defektlerin tedavisi için ortopedi alanında kullanılan bir tekniktir (31). Distraksiyon prosedüründe, dikkatlice uygulanan bir osteotomi ile birbirinden ayrılan iki kemik segmentine yavaşça, sürekli ve sabit bir kuvvetin uygulanması ile iki segmentin birbirinden

uzaklaştırılması olarak açıklanabilir. Distraksiyon öncesi mezenkimal kök hücrelerinin enjekte edilmesiyle elde edilen kemik kallusunun daha yüksek radyodensiteye sahip olduğu ve histolojik olarak daha organize bir kallus dokusunun oluşturduğu tespit edilmiştir (32). Lai ve arkadaşlarının, 54 Yeni Zellanda Beyaz tavşanlarını kullanarak yaptığı başka bir çalışmada ise mezenkimal kök hücrelerinin kullanıldığı deneklerde distraksiyon sonrası daha muntazam bir kemik dokusunun olduğu gözlemlenmiştir (33). Cetrulo ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kök hücrelerin kullanımının distraksiyon alınındaki iskemiye çözüm olabileceği belirtilmiştir (34).

KÖK VE PERİODONTAL LİGAMENT MÜHENDİSLİĞİ

Kök rezorpsiyonu, ortodontik tedavi sürecinin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Bu komplikasyon, dişleri hareket ettirmek için ortodontik kuvvet uygulanmasıyla periodontal ligamantta gerçekleşen iskemik nekroz sonucu oluşan enflamatuar bir süreçtir (35). Kök hücre tedavisinin sement oluşumunu nasıl etkileyeceğini deneyen Shinagawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, periodontal ligamanttan elde edilen kök hücreleri kullanılmış ve sonuç olarak içlerine osteokalsın gömülü halde sementum benzeri dokular elde edildiği tespit edilmiştir (36).

RAPİD MAXİLLER EXPANSİYON

Maxillanın genişletilmesinin hedeflendiği bu teknikte uygulanan temel prosedürde maxillaya uyumlanan bir aparey içerir. Bu apareydeki vidanın aralıklı olarak aktive edilmesiyle belirli bir zaman diliminde midpalatal suturu oluşturan kemiklerin birbirinden ayrılması sağlanır. Temelde, kemikler arası bir boşluk açıldıktan sonra bu boşluğun kan, granülasyon dokusu ile dolmasıyla kemik formasyonunun oluşması amaçlanmaktadır. Kök hücrelerin enjekte edildiği kemik dokusunda hızlıca osteoblast benzeri hücrelere farklılaşmasıyla kemik formasyon sürecini ve oluşan kemik yapısının kalitesini artırdığı bilindiği için bu hücrelerin RME tedavisinde oluşacak komplikasyonları elimine edebileceği gündeme gelmiştir. Ekizer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yağ dokusundan elde edilen mezenkimal kök hücreler midpalatal suturda genişletme yapılan sıçanlarda genişletme bölgesine lokal olarak uygulanmış ve çıkan sonuçta, yağ dokusundan elde edilen mezenkimal kök hücrelerin kemik yapısına katıldıkları ve histomorfomerik ölçümlerle; kemik yapımını, osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi ve damarlanma miktarını anlamlı bir şekilde artırdığı tespit edilmiştir (37).

ORTODONTİK TEDAVİNİN SÜRESİNİ KISALTMA

Ortodontik kuvvetler altındaki dişlerin hareketlerini hızlandırmak, total ortodontik tedavi süresini hızlandırmanın bir yolu olarak düşünülmüştür. Böylelikle tedavi sırasında hastada oluşan; ağrı, sosyal kaygılar, çürük oluşumu, periodontal hastalıklar ve kök rezorpsiyonları gibi iyatrojenik komplikasyonların önüne geçilmesini veya hafifletilmesini sağlayacağı düşünülmüştür. Ortodontik diş hareketinin oluşması birbirini takip eden iki aşamadan meydana gelir. Dişlere uygulanan kuvvet ile sıkıştırılan kemik bölgesinde osteoklastların aktive edilmesiyle fokal nekroz alanı oluşturulur. Böylelikle bu bölgedeki kemik rezorbe olurken gerilim oluşturulan kemik tarafında osteoblastlar aktifleşerek yeni kemik oluşumu sağlanır böylelikle dişin bulunduğu kemik içinde uygulanan kuvvet yönüne doğru hareketi sağlanır. Yapılan çalışmalar göstermiş ki periodontal aralıktaki kök hücrelerin aktifleşmesi için uygun miktarda kuvvet uygulanması gerekmektedir. Fazla kuvvet uygulanması buradaki remodelingi engellemektedir. PDLKH'leri farklılaşma ve proliferasyon potansiyelleri sayesinde periodontal dokuların rejenerasyonunda kullanılabilecek potansiyelde olduğu belirtilmiştir. Böylelikle kemik remodelingi ile diş hareketi daha kısa sürede gerçekleştirilebileceği düşünülmüştür (25,38).

RELAPS ÖNLEME

Periodontal ligament dişi alveol kemiğine bağlayan özel bağ dokusudur. Gerek oklüzal gerek ortodontik kuvvetlerin etkisiyle mekanik stimülasyonun oluşması buradaki kök hücrelerin periodontal ligaman hemostazını korumak için farklılaşmasına sebep olur. Böylelikle periodontal dokular remodeling sürecine girer. Feng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortodontik kuvvetlerin çekilmesinden sonra periodontal bölgede kollajen 1 ve CD90 üretiminin erken relapsa sebep olduğunu düşünmüşlerdir (39). Periodontal ligamanttaki kök hücrelerin ortodontik kuvvetlerin etkisiyle oluşan bu değişimden sonra relaps ve tamirde nasıl rol aldıkları henüz kesinleşmediği belirtilmiştir (40).

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM MÜHENDİSLİĞİ

Temporopmandibular eklem; içinde snoviyal sıvı adı verilen kaygan bir sıvı ile bir kapsülün içinde bulunan hem kırıkardan hem kemikten meydana gelen ve bulundurduğu eklem yüzeyleri ile doğum sonrası gelişimde ve çevre şartlarına adaptasyonda önemli rolü olan bir yapı olduğu belirtilmiştir. Mandibula kondilinde bulunan kök hücrelerin kondrositlere farklılaşarak ve proliferasyon olarak kırıkardaki matrixi oluşumunu ve sonra bunun kemik yapısına dönüşmesiyle kondil

başının büyümesini sağlayarak mandibulanın gelişiminde ve bu bölgede oluşan lezyonlara karşı tamir görevinde yer aldığı belirtilmiştir (41,42). Tedavi yaklaşımlarının bölgede enfeksiyon gelişmesi, relaps, dislokasyon, dönör alan sıkıntıları ve patojen gelişimi oluşması gibi bir takım komplikasyonları bulunmaktadır. Bu komplikasyonları ortadan kaldırmak için eklem mühendisliği çalışmaları ve kök hücre çalışmalarına yönelinmiştir. TME benzeri osteokondral greftlerin umbilikal korddan elde edilen kök hücrelerden kültüre edilmesi bu konuda yapılan çalışmalardan bir tanesidir (43). Sadece eklem sert dokularının değil yumuşak fibroz dokularının ve eklem diskinin de yağ dokusu kök hücrelerinden elde edilebileceği Maenpaa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla tespit edilmiştir (44).

SONUÇ

Teknolojinin ilerlemesi ile kök hücrelerin çalışma mekanizmalarının aydınlatılması ve pozitif etkilerinin görülmesiyle artan kök hücre tedavileri, günümüzde rejeneratif tedaviler konusunda en popüler konulardan biri olmaktadır. Ancak gerek etik konular gerekse maddi yetersizlikler ve bilgi yetersizliği sebebiyle günümüze kadar yapılan çalışmalar her ne kadar geleceğe dair ümit veren çalışmalar olsa da bu konu hakkında daha çok çalışma yapma ihtiyacı devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kiyak HA. Does orthodontic treatment affect patients' quality of life? *Journal of Dental Education* 2008; 72: 886-894.
2. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Communication and Signaling* 2011; 9: 12.
3. Mafi R, Hindocha S, Mafi P, Griffin M, Khan WS. Sources of adult mesenchymal stem cells applicable for musculoskeletal applications - a systematic review of the literature. *The Open Orthopaedics Journal* 2011; 5 Suppl 2: 242- 248.
4. Motamedian SR, Tabatabaei FS, Akhlaghi F, Torshabi M, Gholamin P, Khojasteh A. Response of Dental Pulp Stem Cells to Synthetic, Allograft, and Xenograft Bone Scaffolds. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 2017; 37: 49-59.
5. Şahin F, Saydam G, Omay SB. Kök Hücre Plastisitesi ve Klinik Pratikte Kök Hücre Tedavisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 2005;15:48-56.
6. Haeckel E. *Historie de La création des tissus organisés*. 3rd ed. Paris: Librairie C. Reinwald 1903.
7. Nerem RM, Sambanis A, Sambanis A. Tissue engineering: from biology to biological substitutes. *Tissue Engineering* 1995; 1(1): 3-13.
8. Térèse M., 2002. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature Reviews Cancer* 2, 231-238.
9. Ai-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res* 2008; 87: 107-118.
10. Silva LB, et al. The Promising Applications of Stem Cells in the Oral Region: Literature Review. *Open Dentistry Journal*, 2016, 10, 227-235.
11. Bajada S, Mazakova I, Richardson JB, Ashammakhi N. Updates on stem cells and their applica-

- tions in regenerative medicine. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2(4), 169–183.
12. Yoshimura H, Muneta T, Nimura A, et al. Comparison of rat mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovium, periosteum, adipose tissue, and muscle. *Cell and Tissue Research* 2007; 327: 449-462.
 13. Ekizer A Yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin ratlarda gerçekleştirilen surutal genişletme uygulamalarının kemik oluşumu üzerine etkilerinin histomorfometrik olarak incelenmesi 2012 Doktora Tezi Erciyes Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Ortodonti Ana Bilim Dalı. Danışman: PROF. DR. TANCAN UYSAL.
 14. Davies TJ, Fairchild PJ. Optimization of protocols for derivation of mouse embryonic stem cell lines from refractory strains, including the non obese diabetic mouse. *Stem Cells and Development* 2011; 21: 1688-1700.
 15. Dagci T, Sengul G, Keser A, Onal A. NADPH-d and Fos reactivity in the rat spinal cord following experimental spinal cord injury and embryonic neural stem cell transplantation. *Life Sciences* 2011; 88: 746-752.
 16. Duan Y, Catana A, Meng Y, et al. Differentiation and enrichment of hepatocyte-like cells from human embryonic stem cells in vitro and in vivo. *Stem Cells* 2007; 25: 3058- 3068.
 17. Kofidis T, de Bruin JL, Hoyt G, et al. Myocardial restoration with embryonic stem cell bioartificial tissue transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24: 737-744.
 18. Spangrude GJ: When is a stem cell really a stem cell?. *Bone Marrow Transplantation* 32: S7-S11, 2003.
 19. Akiyama K, Chen C, Gronthos S, Shi S. Lineage differentiation of mesenchymal stem cells from dental pulp, apical papilla, and periodontal ligament. *Odontogenesis: Methods and Protocols*. 2012: 111-21.
 20. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry—part I: stem cell sources. *Journal of prosthodontic research*. 2012; 56(3): 151-65.
 21. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(10): 5807-12.
 22. Miura M, Shi S. Human PDL contains stem cells that could be used to regenerate periodontal tissue. *Lancet* 2004; 364(9429): 149-55.
 23. Mäenpää K, Ellä V, Mauno J, Kellomäki M, Suuronen R, Ylikomi T, Miettinen S. Use of adipose stem cells and polylactide discs for tissue engineering of the temporomandibular joint disc. *J R Soc Interface* 2010; 7: 177-188.
 24. Martens W, Bronckaers A, Politis C, Jacobs R, Lambrichts I. Dental stem cells and their promising role in neural regeneration: an update. *Clinical Oral Investigations* 2013; 17(9): 1969-83.
 25. Ten Cate, A.R., 1997. The development of the periodontium—a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontology*. 2000 13, 9 – 19.
 26. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. *Jo YY, Lee HJ, Kook SY, et al. Isolation and characterization of postnatal stem cells from human dental tissues. Tissue Engineering* 2007; 13(4): 767-73.
 27. Palmer R, Lubbock M. The soft connective tissues of the gingiva and periodontal ligament: are they unique? *Oral Diseases*. 1995;1:230-237.
 28. Zhang, J., Y. Li, J. Chen, Y. Cui, M. Lu, S. B. Elias, J. B. Mitchell, L. Hammill, P. Vanguri, and M. Chopp. 2005. Human bone marrow stromal cell treatment improves neurological functional recovery in EAE mice. *Experimental Neurology*. 195: 16 –26.
 29. Raposo-Amaral CR, Kobayashi GS, Almeida AB, et al. Alveolar osseous defect in rat for cell therapy: preliminary report. *Acta Cirurgica Brasileira* 2010;25:313–317.
 30. Mazzetti, M. P. V., Alonso, N., Brock, R. S., Ayoub, A., Massumoto, S. M., & Eça, L. P. (2018). Importance of Stem Cell Transplantation in Cleft Lip and Palate Surgical Treatment Protocol. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(6), 1445–1451.
 31. McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT. Distraction osteogenesis of the craniofa-

- cial skeleton. *Plastic Reconstructive Surgery* 2001; 107: 1812-1827.
32. Qi M, Hu J, Zou S, Zhou H, Han L. Mandibular distraction osteogenesis enhanced by bone marrow mesenchymal stem cells in rats. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery* 2006; 34: 283-289.
 33. Lai QG, Yaun KF, Xu X, Li DR, Li GJ, Wei FL, et al. Transcription factor osterix modified bone marrow mesenchymal stem cells enhance callus formation during distraction osteogenesis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2011;111:412-9.
 34. Cetrulo, C. L., Knox, K. R., Brown, D. J., Ashinoff, R. L., Dobryansky, M., Ceradini, D. J., ... Gurtner, G. C. (2005). Stem Cells and Distraction Osteogenesis: Endothelial Progenitor Cells Home to the Ischemic Generate in Activation and Consolidation. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 116(4), 1053-1064.
 35. Pizzo G, Licata ME, Guiglia R, Giuliana G. Root resorption and orthodontic treatment. Review of the literature. *Minerva Stomatol* 2007; 56: 31-44.
 36. Shinagawa-Ohama R, Mochizuki M, Tamaki Y, Suda N, Nakahara T. Heterogeneous Human Periodontal Ligament Committed Progenitor and Stem Cell Populations Exhibit a Unique Cementogenic Property Under In Vitro and In Vivo Conditions. *Stem Cells Development* 2017; 26: 632-645.
 37. Ekizer A, Yalvac ME, Uysal T, Sonmez MF, Sahin F. Bone marrow mesenchymal stem cells enhance bone formation in orthodontically expanded maxillae in rats. *Angle Orthodontics* 2015; 85: 394-399.
 38. N. Ziegler, A. Alonso, T. Steinberg et al., "Mechano-transduction in periodontal ligament cells identifies activated states of MAP-kinases p42/44 and p38-stress kinase as a mechanism for MMP-13 expression," *BMC Cell Biology*, vol. 11, no. 1, p. 10, 2010.
 39. Feng, L., Yang, R., Liu, D., Wang, X., Song, Y., Cao, H., ... Zhou, Y. (2016). PDL Progenitor-Mediated PDL Recovery Contributes to Orthodontic Relapse. *Journal of Dental Research*, 95(9), 1049-1056. doi:10.1177/0022034516648604.
 40. Yoshida Y, Sasaki T, Yokoya K, Hiraide T, Shibasaki Y. 1999. Cellular roles in relapse processes of experimentally-moved rat molars. *Journal of Electron Microscopy (Tokyo)*. 48(2):147-157.
 41. Carlson DS: Biological rationale for early treatment of dentofacial deformities. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 121:554-558, 2002.
 42. Carlson DS: Growth of the temporomandibular joint, in Zarb GA, Carlsson GE, Sessle B, Mohl ND (eds): *Temporomandibular Joint*. 2nd ed. Copenhagen, Munksgaard, 1994, pp 128-158.
 43. Bailey MM, Wang L, Bode CJ, Mitchell KE, Detamore MS. A comparison of human umbilical cord matrix stem cells and temporomandibular joint condylar chondrocytes for tissue engineering temporomandibular joint condylar cartilage. *Tissue Eng* 2007; 13: 2003-2010.
 44. Mäenpää K, Ellä V, Mauno J, Kellomäki M, Suuronen R, Ylikomi T, Miettinen S. Use of adipose stem cells and polylactide discs for tissue engineering of the temporomandibular joint disc. *J R Soc Interface* 2010; 7: 177-188.