

İmplantolojide doku mühendisliği ve gen tedavisi

Tissue engineering and gene therapy in implantology

Meltem Özdemir-Karataş, DDS, PhD,^a Didem Özdemir-Özenen, DDS, PhD,^b Ali Balık, DDS,^a Erman B.Tuncer, DDS, PhD^c

^aİstanbul Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Çene-Yüz Protezleri BD, İstanbul.

^bYeditepe Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, İstanbul.

^cİstanbul Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Çene-Yüz Protezleri BD, İstanbul.

Received: 5 December 2009

Accepted: 25 August 2010

ÖZET

Son elli yılda implantoloji alanında büyük adımlar atılmıştır. Günümüzde implantın kemik ile bağlantısı kabul edilebilir derecede başarılı olmasına rağmen inflamasyon, trombozis, fibrozis ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Genetik ve doku mühendisliği alanındaki gelişmelerle birlikte ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Görülen komplikasyonları en aza indirmek için implantın yerleştirildiği dokunun yanıtının istenilen düzeyde ve şekilde olması ve immün reaksiyonun düzenlenmesi gerekmektedir. Ayrıca doku mühendisliği ile implantın yerleştirilmesi için, kaybedilen alveolar kemik dokusunun yeniden oluşturulması ya da genişletilmesi mümkün hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmplantoloji, doku mühendisliği, gen tedavisi.

ABSTRACT

In the last fifty years great strides have been made in implantology. Recently, although implant and bone connection has an acceptable success, complications such as inflammation, fibrosis, thrombosis and infection still remains. With the progression in genetics and tissue engineering, advanced studies are needed. Tissue response of implant-bone contact area must be in a desired level and immune reactions must be promoted for complications to be minimized. Also remodeling or enlargement of alveolar bone for placement of implant becomes possible with tissue engineering.

Keywords: Implantology, tissue engineering, gene therapy.

GİRİŞ

Doku mühendisliği, tamamıyla yeni dokuların oluşturulması ve hastalıklı veya bozulmuş dokuların tamiri için gerekli maddelerin geliştirilmesi amacıyla biyolojik bilimlerle mühendislik biliminin prensiplerinin ve yöntemlerinin birleştirilmesi olarak tanımlanabilir.¹

Günümüzde doku mühendisliğinin özünü; yeni dokuların oluşturulması için büyüme faktörleri ya da laboratuarda büyütülmüş hücrelerin bir materyal yoluyla istenilen bölgeye gönderilmesi yöntemleri oluşturmaktadır. Büyüme faktörlerinin kullanıldığı yaklaşımda; doğru dozdaki uygun faktörün belirli bir süre boyunca doğru yere gönderilmesiyle o bölgedeki hücrelerin bölgeye toplanması ve çoğalması amaçlanmaktadır. Bu hücreler daha sonra istenilen bölgedeki dokuların onarımında veya yeniden oluşumunda görev almaktadır. Diğer yöntem ise laboratuarda büyütülmüş hücrelerin, yeni doku veya organ oluşumunun istendiği yere yerleştirilmesidir. İki stratejide de

Meltem Özdemir-Karataş
İstanbul Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi
Çene-Yüz Protezleri B.D.
34093
Çapa-Fatih/İstanbul
E-posta: meltemozd@yahoo.com
Tel: 0 532 2552197

sentetik maddeler hücrelerin veya moleküllerin istenilen bölgeye gönderilmesinde görev alırken yeni oluşan dokuya mekanik destek sağlamak için yapı iskelesi görevi de görmektedirler.^{2,5}

Doku mühendisliğinde kullanılan üç ana strateji vardır: Kondüksiyon, indüksiyon ve hücre nakli.^{3,6}

Doku Kondüksiyonu

Bu uygulamada ne yaşayan hücreler ne de biyolojik sinyaller vardır. Bu strateji çoğunlukla periodontal destek yapıların yeniden elde edilmesinde kullanılmaktadır. Epitel dokunun bağ dokuya göç etmesini engellemek amacıyla da koruyucu bir bölme oluşturmak için bariyer membrandan yararlanılmaktadır.^{2,5,8,9}

Doku İndüksiyonu

Doku indüksiyonunda, istenilen dokunun etrafındaki hücreler, spesifik sinyallerle aktive edilir. Bu stratejide; gelişim faktörü adı verilen ve yeni kemik ve damar oluşumunu sağlayabilen moleküllerden yararlanılmaktadır. Doku indüksiyonu stratejisindeki bir diğer yaklaşım ise oluşturulmak istenen dokunun yerine destek olacak bir yapı iskelesiyle birlikte spesifik hücreler arası sıvı moleküllerinin yerleştirilmesidir. Bu moleküller o bölgede bulunan hücrelerin fonksiyonunun sağlanmasında ve yönlendirilmek istenen doku tipinin oluşumunda görev almaktadır.^{2,5,10}

Hücre Nakli

Hücre nakli, spesifik bir doku için kullanılacak indüktif faktörlerin bilinmediği durumda, büyük bir doku yığını veya organ oluşumu gerektiğinde veya dokuların yenisiyle değiştirilmesinin acil olduğu durumlarda başvurulmuş bir yöntemdir. Bu yöntemde hücrelerin büyümesinin laboratuarda sağlanması gerektirmektedir, bununla birlikte bazı hücre tipleri için bu yöntem mümkün olmamaktadır. En başarılı hücre nakli uygulamalarında biri deri naklidir. Diğer bir uygulama alanı ise kırıkta

oluşturulmasıdır. Kırıkta hücreleri vücuttaki çeşitli noktalardan alınıp laboratuvar ortamında büyütülerek taşıyıcılarla nakil edilebilmektedir.^{2,5,11}

İmplantolojide Doku Mühendisliği

İmplantolojide implant materyali ile kemiğin birleşimi komplekstir. İmplantın kemiğe osseointegrasyonu için implantın biyomateryal yüzeyi implant materyalinden farklı özellikte hazırlanmaktadır. Böylece serum proteinleri bir protein tabakası oluşturur ve bu yapı da zamanla değişiklik göstererek osseointegrasyon gerçekleşir.²

Standart olarak implantın yerleştirilmesi için, kaybedilen alveol kemiğinin yeniden oluşturulması ya da genişletilmesi yöntemi uygulanmaktadır. Burada otogreft, yani hastanın kendi vücudundan alınan dokunun kullanılması yöntemi standart bir cerrahi yaklaşımdır. Ancak bu yöntem ile her zaman başarı sağlanamayabilmektedir. Bu nedenle implantların osseointegrasyonu için doku mühendisliği yöntemleri araştırılmıştır.^{5,12}

İmplant uygulanmış bir bölgede kan ve hasara uğramış doku bulunmaktadır. İlk olarak implant yüzeyindeki biyomateryale protein absorpsiyonu olur. 12 saat içinde implant yüzeyine makrofajların biriktiği görülür. Makrofajlar implanta karşı yabancı doku reaksiyonu oluşturarak yok etmeye çalışmaktadır. Günümüzde mühendisler ve bilim adamları ideal bir implant yaratmak için çalışmaktadırlar. Doku-biyomateryal arayüzünde doku fonksiyonlarının kontrolü için bir implant biyomateryalinin mühendisliğinden yararlanılabilir, böylece dokunun kontrollü ve hızlı bir şekilde iyileşmesi sağlanabilir.^{13,14}

Bazı araştırmacılar yüzey kimyasını kullanarak, makrofajların davranışlarını anlayarak ve yabancı doku reaksiyonu azaltılarak implantın biyostabilitesine etki eden yara iyileşmesindeki istenmeyen reaksiyonları kontrol ederek çalışmalar yapmışlardır.¹⁴

Chen ve ark. yaptıkları bir çalışmada

titanyum implantları silindir haline getirilen bir yapı iskelesine yerleştirildikten sonra tavşanlardan elde edilen kemik iliği hücreleri birleştirilmiş yapı iskelesine ekmişlerdir. Daha sonra bu kompleksi, tiroid bezi olmayan farelerin sırtına, deri altından yerleştirilip, implantların yeni oluşan kemikle osseointegrasyonunun oluştuğunu ve yapı iskelesinin neredeyse tamamen rezorbe olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu sonuçlara, göre doku mühendisliği ile oluşturulan kemik ile implantın tek aşamada, birlikte kullanılabilmesi fikri doğmuştur. Bunun üzerine İto ve ark. defekt bölgesine implantları, mezenkim kök hücre, trombosit zengin plazma (TZP) ve fibrin ile birlikte yerleştirmişler ve kemik oluşumunun istenen düzeyde olduğunu gözlemlemişlerdir. Yamada ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada, implantlarda osseointegrasyon ve enjekte edilebilir doku mühendisliği yöntemiyle oluşturulmuş kemik ile implant arasındaki bağlantıyı incelemişlerdir. Köpeğin alt çenesinde hazırladıkları defektlere farklı materyaller uygulamışlardır. Yaptıkları histolojik incelemede, trombosit zengin plazma ve mezenkim kök hücre ile yerleştirilen implant çevresinde olgunlaşmış kemik oluşumu ve damarlanma gözlemlerken kontrol grubu ve sadece trombosit zengin plazma yerleştirilen grupta yeterli kemik oluşmadığını belirlemişlerdir. Özelleşmiş kansellöz kemik ve iliği yerleştirilen bölgede ise kemik rezorbsiyonuna rağmen yeterli kemik-implant bağlantısı sağlanmıştır. Ayrıca, kansellöz kemik iliği grubuyla kontrol grubu arasında, oluşmuş kemiğin yoğunluğunda belirgin fark varken diğer gruplar arasında önemli fark görülmemiştir. En iyi kemik-implant bağlantısı, trombosit zengin plazma-mezenkim kök hücre olan grupta olmuştur.^{5,15-17}

Marei ve ark. yaptıkları araştırmada üç grup tavşan üzerinde kemik rezorbsiyonu üzerine çalışmışlardır. Birinci grupta çekilen alt sanral dişlerin yerlerini

boş bırakmış, ikinci grupta çekimden hemen sonra, çekim boşluğuna sadece polilaktik asit (poliglukonik asitten oluşan doku iskelesi) yerleştirmiş, üçüncü grupta ise bir hafta süreyle aynı doku iskelesinde bekletilmiş mezenkim kök hücre kullanmışlardır. 2 hafta sonunda kontrol grubunda soket, bağ dokusu ile dolmuş, ikinci grupta yapı iskelesi varlığı nedeniyle inflamasyona benzeyen bir fibröz kapsül oluşmuş ve soket duvarları varlığını korumuş, üçüncü grupta ise yine soket bağ dokusu ile dolmuş ve soket duvarında osteositlere rastlanmıştır. Böylece bu yöntemle çekim yerinde kemik rezorbsiyonu engellenmiş ve kontrollü kemik oluşumu sağlanmıştır.^{5,18}

Gen Tedavisi

Doku mühendisliği ile alveol kemiğin oluşturulmasında BMP (Bone Morphogenic Protein) gibi büyüme faktörlerinin iletiminin sağlanmasında gen tedavisi kullanılabilir. BMP kırık ve kemik oluşumunun çok güçlü bir düzenleyicisidir. Son dönemde yapılan çalışmalar, BMP'lerin diş gelişimi ve peridontal dokunun onarımında görev aldığını göstermiştir. Dum ve ark. çektikleri 1. molar dişin soketine implant yerleştirip implantın çevresine adenovirus vektörünün içinde BMP-7'yi göndermişlerdir. Alveol kemiğinde ve implant çevresinde istenilen onarımın gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir.^{5,19}

Implant uygulamalarında çoğu kez, üst çenede alveol kemiğin yetersizliği nedeniyle sinüs lifting operasyonlarına başvurulmaktadır. Sinüs augmentasyonu için kullanılan otojen greftin hacim eksikliğinde, donör bölgede hastalık olduğu durumda ve allogreftlerde immün sistem sorunu olduğu durumlarda doku mühendisliğinden yararlanılmaktadır. Schmeizeisen ve ark. yaptıkları pilot çalışmada; 2 hastanın dişsiz sonlanan maksiller bölgesine implantlar yerleştirmeden önce, sinüs augmentasyonu sırasında, doku mühendisliği yoluyla oluşturulan kemik uygulamışlardır. Kemik

oluşumu için, mandibulanın angulus bölgesinden, intraoral yoldan, periost hücreleri almışlardır. Bu bölgede oluşan yaraların kısa sürede iyileştiğini gözlemlenmiştir. Bu hücreler, 8 hafta boyunca laboratuvar ortamında, polimer yapı iskelesi ile büyütülmüş ve 8 haftanın sonunda, sinüs lifting operasyonu sırasında o bölgeye uygulanmıştır. 4 ay sonra implantlar yerleştirilmiş ve bu sırada yapılan kemik biyopsisi sonucunda; mineralize olmuş, trabeküler kemik oluşumu görülmüştür.^{5,20}

İmplantlarda en sık karşılaşılan sorunlardan biri de; implantın boyun kısmındaki gingivanın iltihaplanması sonucu; periimplantitis oluşması ve böylece implantın kaybedilmesidir. İmplantın boyun kısmındaki gingiva, diş-dişeti bağlantısından farklıdır. İmplantta dişten farklı olarak mikrobiyal kolonizasyon, apikale doğru daha hızlı ilerleyip lezyon oluşturarak, implantın kaybedilmesine neden olacak bir süreç yaratabilmektedir. Bunu önlemek amacıyla; Ueda ve ark. 52 yaşında dil kanseri nedeniyle mandibulasının ve ağız tabanının bir kısmı rezeke edilmiş bir hastadan aldıkları sağlıklı bir mukoza katmanından epitel hücre kültürüne ederek, 5-7 epitel hücre katmanı oluşturmuşlardır. Kaldırılan flep altına, implantlarla beraber, daha önceden oluşturulmuş kemik greftini yerleştirip, bunların üzerine oluşturdukları epitel katmanlarını koyarak, flebi dile doğru kaydırmış ve bu bölgeyi plastik splint ile kapatmışlardır. 10 gün sonra implant çevresinde yeni mukoza oluşumu gözlemlenmiştir.^{5,21}

Son yıllarda artan kanser vakaları, silahlı yaralanmalar ve doğumsal defektler sonucu tıpta doku mühendisliği üzerinde çalışılan en önemli konulardan biri haline gelmiştir. Tıptaki ilerlemeler ile dişhekimliğinde de doku mühendisliği çalışmalarında artış gözlenmiştir. İmplantolojide en önemli kavramlardan biri olan osseointegrasyonun sağlanması, implanta karşı yabancı doku reaksiyonunun önlenmesi, kemik

rezorpsiyonu ile yetersiz kemik hacmi olan bölgeye implantın uygulanması gibi alanlarda doku mühendisliği çalışmalarından nasıl faydalanılabileceği araştırılmış ve bu yönde çalışmalara hız verilmiştir. Bu çalışmalar ile implant başarısızlığının ortadan kalkması amaçlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nerem R, Sambanis A. Tissue engineering from biology to biological substitutes. *Tissue Eng* 1995;1:3-13.
2. Baum BJ, Mooney DJ. The impact of tissue engineering on dentistry. *J Am Dent Assoc* 2000;131:309-318.
3. Jin QM, Zhao M, Webb SA, Berry JE, Somerman MJ, Giannobile WV. Cementum engineering with three-dimensional polymer scaffolds. *J Biomed Mater Res A* 2003;67:54-60.
4. Kaigler D, Mooney D. Tissue engineering's impact on dentistry. *J Dent Educ* 2001;65:456-462.
5. Dinçkan N. Diş Hekimliğinde Doku Mühendisliğinin Etkileri. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bitirme Tezi, 2008.
6. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. *J Oral Rehabil* 2009;36:368-389.
7. Baum BJ, Mooney DJ. The impact of tissue engineering on dentistry. *J Am Dent Assoc* 2000;131:309-318.
8. Caudill RF. Guided bone regeneration and implants: history and case reports. In: Block MS, Kent JN, Guerra LR, eds. *Implants in dentistry*. Philadelphia: Saunders; 1997:183-191.
9. Becker W. Guided tissue regeneration for periodontal defects. In: Polson AM, ed. *Periodontal regeneration: current status and directions*. Chicago: Quintessence Publishing; 1994:137-150.
10. Tamura RN, Oda D, Quaranta V, et al. Coating of titanium alloy with soluble laminin-5 promotes cell attachment and hemidesmosome assembly in gingival

- epithelial cells: potential application to dental implants. *J Periodontol Res* 1997;32:287-294.
11. Morrison G. Advances in the skin trade. *Mechanical Eng* 1999;121:40-43.
 12. Moradian-Oldak J, Wen HB, Schneider GB, Stanford CM. Tissue engineering strategies for the future generation of dental implants. *Periodontol* 2000 2006;41:157-176.
 13. Ratner BD. Replacing and renewing: synthetic materials, biomimetics, and tissue engineering in implant dentistry. *J Dent Educ* 2001;65:1340-1347.
 14. Dee KC, Puleo, Bizios R. Engineering of materials for biomedical applications. *Mater Today* 2000;3:7-10.
 15. Chen F, Ouyang H, Feng X, Gao Z, Yang Y, Zou X, Liu T, Zhao G, Mao T. Anchoring dental implant in tissue-engineered bone using composite scaffold: a preliminary study in nude mouse model. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;63:586-591.
 16. Ito K, Yamada Y, Naiki T, Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:579-586.
 17. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Nagasaka T. Tissue-engineered injectable bone regeneration for osseointegrated dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:589-597.
 18. Marei MK, Nouh SR, Saad MM, Ismail NS. Preservation and regeneration of alveolar bone by tissue-engineered implants. *Tissue Eng* 2005;11:751-767.
 19. Dunn CA, Jin Q, Taba M Jr, Franceschi RT, Bruce Rutherford R, Giannobile WV. BMP gene delivery for alveolar bone engineering at dental implant defects. *Mol Ther* 2005;11:294-299.
 20. Schmelzeisen R, Schimming R, Sittinger M. Making bone: implant insertion into tissue-engineered bone for maxillary sinus floor augmentation- a preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 2003;31:34-39.
 21. Ueda M, Tohnai I, Nakai H. Tissue engineering research in oral implant surgery. *Artif Organs* 2001;25:164-171.