

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/310799570>

Maksillofasial Cerrahide Doku Mühendisliğine Biyomedikal Yaklaşımlar ve Uygulama Alanları

Article · November 2016

CITATIONS

0

READS

280

3 authors:



Emrah Soylu

Erciyes Üniversitesi

45 PUBLICATIONS 83 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Zeynep Burcin Gonen

Erciyes Üniversitesi

65 PUBLICATIONS 150 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Nihat Akbulut

Tokat Gaziosmanpaşa University

47 PUBLICATIONS 155 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



TIP.E2.17.005 [View project](#)



Biological Dentistry and the Science of WaterLase [View project](#)

Maksillofasiyal Cerrahide Doku Mühendisliğine Biyomedikal Yaklaşımlar ve Uygulama Alanları

Biomedical Approach to Tissue Engineering in Maxillofacial Surgery and Applications

Emrah SOYLU,^a
Zeynep Burçin GÖNEN,^{b,c}
Nihat AKBULUT^a

^aAğız Diş ve Çene Cerrahisi AD,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Tokat
^bErciyes Üniversitesi
Genom ve Kök Hücre Merkezi,
^cAğız, Diş ve Çene Cerrahisi AD,
Erciyes Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Kayseri

Yazışma Adresi/Correspondence:
Emrah SOYLU
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD,
Tokat, TÜRKİYE
emrah.soylu@gop.edu.tr

ÖZET Doku mühendisliği; biyoloji, tıp ve mühendislik alanlarını içine alan interdisipliner bir yaklaşımdır. Doku mühendisliği uygulamalarında amaç tamiri planlanan dokunun orijinal yapı, fonksiyonunu ve estetiğini sağlamaktır. Bu derlemede maksillofasiyal cerrahideki doku mühendisliği uygulamaları başlıklar halinde incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda maksillofasiyal cerrahinin uğraş alanını oluşturan deri-oral mukoza, tükürük bezi, temporomandibular eklem, alveol yarıkları ve kemik defektlerinin tamiri ile sinüs ögmentasyonu gibi uygulamalarda doku mühendisliği uygulamalarının etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda deri-oral mukoza'nın üretimi başarılı bir şekilde gerçekleştirilerek klinisyenlerin kullanımına sunulmuş, ayrıca mandibula gibi büyük kemik dokularının üretimi ile birlikte tükürük bezi benzeri dokuların üretimi gerçekleştirilmiştir. Teknoloji ve bilimdeki gelişmeler ışığında, doku mühendisliği uygulamaları maksillofasiyal cerrahide önemli bir yere sahip olacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maksillofasiyal cerrahi; doku mühendisliği; kök hücre; doku iskeleleri

ABSTRACT Tissue engineering is an interdisciplinary approach consists of biology, medicine and engineering. The aim of tissue engineering is to re-establish the form, function and aesthetic structures of the target tissue. In this review, applications of tissue engineering in oral and maxillofacial surgery practice were evaluated in titles. Several studies were performed to investigate the effectiveness of tissue engineering applications on maxillofacial structures such as; skin-oral mucosa, salivary glands, temporomandibular joint, alveolar cleft or bony defects and also sinus lifting operations. As a result of these studies, production of skin-oral mucosa, large bone, such as; mandible and also tissues that mimic the function of salivary gland were successfully performed. In the light of future developments in technology and science, tissue engineering applications will have a great impact on maxillofacial surgery.

Key Words: Maxillofacial surgery; tissue engineering; stem cell; tissue scaffolds

Türkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics 2016;2(2):48-52

Maksillofasiyal cerrahide en sık karşılaşılan sorunların başında çene ve yüz bölgesinde oluşan defektlerin tamiri gelmektedir. Travma, konjenital anomaliler, kist-tümör enükleasyonu vb. nedeniyle oluşan defektlerin tamiri, defektin düzgün olmayan şekli ve 3 boyutlu yapısı nedeniyle çoğu zaman cerrah ve hasta için zorlayıcı olmakta ve estetik beklentiler nedeniyle istenilen sonuçlara ulaşmakta zorluk yaşanmaktadır.¹

Maksillofasiyal bölgedeki defektlerin onarımında doku greftleri (otojen, allojen, alloplast) ya da distraksiyon osteogenezisi (DO) kullanılmaktadır.^{2,3} Bu tedavi

yöntemlerinin avantajları olmasına karşılık sahip olduğu dezavantajlar, bu tedavi seçeneklerinin başarısını sınırlamaktadır.³

Otojen greftlerin istenilen miktarlarda elde edilmesinin zor olması ve donor saha morbiditesi, allojen greftlerde immünolojik reaksiyon ile alloplastik greftlerde yabancı cisim reaksiyonu ile karşılaşma olasılığı, DO da ise aygıtın çıkarılması için 2. bir cerrahi işleme ihtiyaç duyulması bu tedavi seçeneklerinin dezavantajları olarak sayılmaktadır.² Bütün bu tedavi seçeneklerinin avantaj-dezavantajları değerlendirildiğinde, en ideal tedavi seçeneği belirlemek için araştırmalar devam etmektedir.

Doku mühendisliği; biyoloji, tıp ve mühendislik alanlarını içine alan interdisipliner bir yaklaşımdır. Doku mühendisliği ile üretilen yapıların amacı dokunun orijinal yapısını koruyarak devamlılığını sağlamak ve bu sayede kaybedilen fonksiyonun ve estetiğin kazanılmasını sağlamaktır.⁴ Ayrıca herhangi bir aygıt ya da donor sahaya ihtiyaç olmadan istenilen şekil ve boyutta dokunun elde edilebilmesine imkân tanınması nedeniyle günümüzde birçok araştırmacının üzerinde çalıştığı bir alan haline gelmiştir.

Bu makalede doku mühendisliği uygulamalarının temeli ve maksillofasiyal cerrahideki kullanım alanları başlıklar halinde incelenmiştir.

DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Doku mühendisliğinin temeli, farklı dokulardan alınan hücrelerin (fibroblast, kondrosit vb.) ya da kök hücrelerin uygun iskelet yapıya yerleştirilmesini takiben hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlayacak olan sinyal moleküllerinin de uygulanmasıyla hedeflenen dokunun elde edilmesi esasına dayanmaktadır.^{1,5}

Bu amaçla dokular vücut dışı ortamlarda üretilen gibi vücut içerisinde de doku üretimi mümkün olmaktadır. Schmelzeisen ve ark. iskelet yapıya yerleştirdikleri osteoblastlar ile maksiller sinüs ögmentasyonu yapmışlar ve 4 ay sonunda implant yerleştirilmesine imkan sağlayan kemik oluşumunu göstermişlerdir.⁶

KÖK HÜCRE

Canlı vücudunda çok uzun bir süre bölünmeye devam ederek kendini yenileyebilen ve bu sayede farklılaşmış hücreler oluşturabilen farklılaşmamış hücrelerdir. Ayrıca bu hücreler doğal doku yenileme süreci ile doku hasarı sonrasındaki tamir sürecinden sorumludurlar.⁷ Çok

sayıda çoğalabilir ve bölünebilirler. Bir tek kök hücreden milyonlarca kök hücre elde edilebilmek mümkündür. Kök hücreler kalp kasında olduğu gibi kanı vücuda pompalamak için ya da sinir hücreleri gibi doku ve organlara gerekli olan elektrokimyasal sinyalleri iletmek için çalışmaz fakat kalp kası hücreleri gibi ya da kemik ve kıkırdak hücreleri gibi özelleşmiş hücrelere kaynaklık edebilirler.^{7,8}

KÖK HÜCRE KAYNAKLARI VE ELDE EDİLDİĞİ YERLER

İki çeşit kök hücre kaynağı vardır. Bunlar embriyodan elde edilen kök hücreler (EKH) ve doku-organlarımızda bulunan yetişkin (mezenkimal) kök hücrelerdir (MKH). EKH ın başka doku ve organlara farklılaşma ve daha fazla sayıda hücre üretme kapasitesi vardır. Bunun nedeni EKH ın sınırsız sayıda üretilme potansiyeline sahip olmalarıdır.⁷

MKH ise kemik iliğinde, yağ dokusunda, periodontal ligamentte, diş pulpasında ve folikülünde ayrıca vücudun diğer bölgelerinde bulunurlar. İliak kemikten alınan kök hücreler osteoblastlara, yağ dokusu hücrelerine, kondrositlere, sinir ve kas hücrelerine farklılaşabilirler. Kemik iliğine benzer olarak yağ dokudan elde edilen kök hücreler kemik, kıkırdak, yağ ve sinir dokusunu oluşturabilirler.⁸

KULLANILAN İSKELET YAPININ ÖZELLİKLERİ

İskelet yapının görevi hücre ataçmanına ve migrasyonuna imkan vererek hücre büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan dayanıklı bir yapı oluşturmaktır.^{2,9} Kemik yapımı, mukoza ve deri rekonstrüksiyonu için kullanılan iskelet yapının biouyumlu olması, yeni doku oluşumuna paralel olarak absorbe edilebilmesi, hücrelerinin çoğaltmasına izin vermesi, mekanik stabilite göstermesi ve kullanımının kolay olması gerekmektedir. Ayrıca doku formasyonunu arttırmak, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklemek için yeterli derecede porozite göstermesi gerekmektedir.^{2,3,9}

SİNYAL MOLEKÜLLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan sinyal moleküllerinin amacı iskelet yapı içine ekilen kök hücrelerin istenen doku hücresine farklılaşmasını ve büyümesini sağlamaktır.^{2,8} Elde edilmek istenen dokunun yapı özelliklerine bağlı olarak değişik sinyal molekülleri kullanılmaktadır. BMP-2 (Kemik morfojenik protein-2), TGF- β (dönüştürücü büyüme faktörü- β), IGF (İnsü-

lin benzeri büyüme faktörü), VEGF (vasküler endotel-yal büyüme faktörü), FGF-2 (fibroblast büyüme faktörü), PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü) bu moleküllerden bazılarıdır.⁹

MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE DOKU MÜHENDİSLİĞİ UYGULAMA ALANLARI

KIKIRDAK

Kıkırdak yıkımı temporomandibular eklemdaki (TME) artiküler kıkırdağın bazı dejeneratif bozuklukları ve travma sonucu meydana gelmektedir.^{10,11} Kıkırdak dokunun sınırlı rejenerasyon yeteneği ve indüktif moleküllere sahip olmaması araştırmacıları doku mühendisliği uygulamalarına yönlendirmiştir. Herhangi bir taşıyıcı ya da iskelet yapı olmadan hücre transplantasyonunun yapılması eklem kıkırdağındaki küçük defektlerin tamiri için kullanılmaktadır.¹¹ Ayrıca araştırmacılar hayvan modeli çalışmalarında maksillofasiyal bölgede yer alan kıkırdak yapıların (nazal septum ve temporomandibular eklem gibi) doku mühendisliği uygulamalarıyla istenen şekil ve boyutta elde edilebileceğini göstermişlerdir.^{10,12}

DERİ VE ORAL MUKOZA

Günümüzde doku mühendisliği uygulamalarının en başarılı uygulaması deri ve oral mukozaya eşdeğer yapıların geliştirilebilmesidir. Deri ve oral mukozaya çeşitli polimer iskelet yapıların (kollajen sünger, ölü de-epidermize dermis) ve hücrelerin kullanımıyla laboratuvar ortamında geliştirilebilmektedir. Bu amaçla geliştirilen ürünler pazardaki yerini alarak klinisyenlerin kullanımına sunulmuştur.¹

TÜKÜRÜK BEZİ

Radyasyon tedavisi sonrasında ya da Sjogren sendromu gibi tükürük bezini tutan hastalıklar sonucunda tükürük bezi dokusunda ya da fonksiyonunda kayıp meydana gelmekte ve bu durum hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir.^{1,2,10} Tükürük bezinin fonksiyonunu yeniden kazandırmak ya da yeniden tükürük bezi oluşturmak amacıyla yapılan çalışmalarda Baum ve ark. epitelyal hücrelerin polimer bir tüpün etrafına sıralanmasıyla oluşan yapay bir tükürük bezi oluşumunu göstermişlerdir.¹³ Joraku ve ark. ise poliglutamik polimer iskelet üzerinde ettikleri insan tükürük bezi epitelyal hücrelerinin 3 boyutlu bez yapısını oluşturduğunu ve salgı granüllerinin üretildiğini göstermişlerdir.¹⁴ Tükürük bezinde yıkım ve fonksiyon kaybı görülen hastalarda

bezin tekrar fonksiyon kazanması üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir.¹⁰

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM (TME)

TME'yi oluşturan kemik ve kartilaj yapılar romatoid artirit, osteoartrit ve travma sonucu zarar görürler. Bu hastalıkların tedavisinde kondrosit transferi, kartilaj tıkaç transferleri veya tüm eklemine yerine allogreft, otogreft, ksenogreft veya yapay protez uygulamaya çalışmışlardır. Ancak bu uygulamaların da bazı dezavantajları vardır. Bunlar; immün cevap, doku alım sahasındaki morbidite, sınırlı doku desteği, patojen transfer riskidir.¹⁵

Rahaman ve ark. yaptıkları çalışmada kemik iliğinden elde edilen MKH'den yeni bir kondil ve disk üretmeyi başarmışlardır.¹⁶ Mao ve ark. ise yaptıkları çalışmada insan kadavrasından aldıkları mandibular kondil örneğine kemik iliğinden elde ettikleri MKH'yi enjekte ederek bu örneği farelere implante etmişler ve 12 hafta sonunda kondili geliştirdiklerini bildirmişlerdir.¹⁷ Mao ve ark. yayınladıkları bir diğer çalışmada domuz mandibulasından bilgisayarlı tomografi sonucunda elde ettikleri modeli baz alarak bir iskelet yapı modeli oluşturmuşlar ve bu modeli ramusa implante etmişlerdir. İmplantasyonu takip eden 3 ay boyunca kondilin gelişimini izlemişler ve 3 aylık dönem tamamlanıldığında yaptıkları incelemelerde yeni üretilen kondili sağlıklı kondille karşılaştırdıklarında radyolojik ve histolojik olarak bir farklılığın olmadığını göstermişlerdir.¹⁷ Dormer ve ark. ise tavşan kondili üzerinde yaptıkları doku mühendisliği çalışmasında iskelet yapının bir tarafında kıkırdak diğer tarafında ise kemik gelişimini göstermişlerdir.¹⁸

TRAVMA, TÜMÖR CERRAHİSİ, KONJENİTAL DEFEKT İLE İLİŞKİLİ OLAN KEMİK DEFEKTLERİNİN REKONSTRÜKSİYONU

Travma, tümör cerrahisi ve konjenital anomaliler neticesinde oluşan büyük kemik kayıplarının tedavisinde kullanılacak olan greftlerin elde edilmesinde ve uygulanmasında çeşitli sınırlamalar mevcuttur.¹⁹ Donör sahanın morbiditesi, kemik defektinin tam olarak onarılamaması, iyileşmenin gecikmesi gibi faktörler araştırmacıları yeni tedavi yöntemlerini uygulamaya yöneltmiştir.

Büyük kemik defektlerinin tedavisinde doku mühendisliği uygulamalarının kullanılmasının çeşitli avantajları vardır. Bunlardan biri gelişen teknolojinin de yardımıyla kemik defektinin şekline ve boyutuna uygun olacak şekilde iskelet yapının üretilmesidir.¹⁹ Warnke ve ark. kanser nedeniyle mandibulası çıkarılan

bir hastaya titanyum iskelet üzerinde yetiştirdikleri kök hücrelerle yeni bir çene yapmışlardır.²⁰ Hastanın tomo-grafi görüntüleri rehber alınarak, bilgisayar yardımıyla çene modeli oluşturulmuş, bu model temel alınarak da önce bir titanyum iskelet oluşturmuş ve bu iskelet üzerine hastanın kendi kemiğinden izole ettikleri MKH1 aşılıyarak, sağ latissimus dorsi kası içinde gelişmeye bırakmışlardır. Yedi hafta sonra iskeleti çıkaran araştırmacılar, bu iskeleti rezeksiyondan geriye kalan mevcut kemiklerle birleştirmişlerdir. Ameliyattan dört hafta sonra, son 9 yılını ancak sıvı gıdalar yiyerek geçiren hastanın, ilk defa katı bir gıda yiyebildiğini bildirmişlerdir.²⁰

ALVEOLAR YARIKLARIN TEDAVİSİ

Dudak-damak yarığı cerrahisinde amaç hastaya normal yüz görünümünü kazandırmak, beslenmesini, konuşmasını ve duyma da problem yaşamamasını sağlamak, bunu sağlarken de çocuğun fizyolojik gelişimini etkilememektir.²¹

Bu hastalarda maksiller alveolar defektin kemikle rekonstrüksiyonu yüz görünümünün ve dental fonksiyonun düzenlenmesini sağlar. Fakat yarıkların greftlenmesi işleminde bazı dezavantajlar vardır. Donör sahanın (tibia, mandibula, ilium, kranyum) morbiditesi alveolar sahanın rekonstrüksiyonunu sınırlayan en önemli problemdir. Ayrıca yapılan cerrahi girişim sonrasında erken ve geç dönemde oluşabilecek komplikasyonlarda yapılan işlemin başarısını etkileyebilmektedir. Erken dönem komplikasyonlardan bazıları ağrı, kanama, yara enfeksiyonu, lokal doku hasarı ve donör saha da görülen kırık oluşumudur. Geç dönem komplikasyonlar ise kronik ağrı, skar formasyonu, yürüyüş bozukluğu ve parestezi-dir.²²

Yarık damağın greftlenmesinde tercih edilen materyal otojen kemiktir. Yarık damak sahasına uygun şekilde greft elde etmek yarığın 3 boyutlu yapısı nedeniyle zordur. Bu aşamada doku mühendisliğinin avantajı ortaya çıkmaktadır. CAD/CAM teknolojisindeki gelişme sayesinde yarığın şekline uygun şekilde üretilen iskelet yapının içine yeni kemik oluşumunu sağlayacak olan hücrelerin ekilmesi ve uygun sinyal moleküllerinin kul-

lanılması neticesinde yarık ile birebir bütünlük sağlayacak bir kemik dokusu elde etmek mümkündür. Berger ve ark. alveol yarıklı hastalarda yaptıkları çalışmada CAD/CAM destekli ürettikleri kişiye özel iskelet yapının (Tri-kalsiyumfosfat-Polihidroksibütirat) üzerine MKH1 ekmiş ve 3 haftalık gözlem periyodu sonrasında osteojenik farklılaşmanın başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstererek doku mühendisliği uygulamaları sayesinde donör sahada oluşabilecek komplikasyonlar önlenabilir olduğunu bildirmişlerdir.²³

SİNÜS ÖGMENTASYONU

Maksiller bölgede uygulanacak olan bir implant cerrahisi işlemi için karşılaşılabilecek problemlerin başında maksiller sinüsün sarkık olması ve yükseltilmesi ihtiyacının bulunması gelmektedir.

Sinüs tabanının yükseltilebilmesi için greft materyalinin uygulanması gerekmektedir. Bu amaç içinde otolog, allojenik ve alloplastik greftler kullanılmaktadır. Yeterli greftin elde edilemediği özellikle otolog kemik greftlerin kullanıldığı durumlarda bir takım engeller ortaya çıkmaktadır. Schimming ve ark. 27 hasta üzerindeki yaptıkları çalışmada iskelet yapı içine ettikleri perios-tium kaynaklı hücreleri sinüs ögmentasyonu için kullanmışlar, 3 aylık iyileşme döneminin sonunda 18 hastada klinik, radyolojik ve histolojik olarak sağlıklı kemik yapı ile uyumlu sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.²⁴

SONUÇ

Maksillofasiyal bölgede yaşanan doku kayıplarının tedavisinde doku mühendisliği uygulamaları umut vaat edici sonuçlara sahiptir. Günümüzdeki doku mühendisliği uygulamaları ile basit doku hasarlarının tamiri mümkündür fakat kompleks dokuların tamiri üzerine çalışmalar devam etmektedir.¹⁰ Teknoloji ve bilimdeki gelişme ile birlikte, doku mühendisliğinin temelini oluşturan hücre, iskelet yapı ve sinyal moleküllerinin özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve geliştirilmesi ile ilerleyen yıllarda ile maksillofasiyal bölgedeki kompleks hasarların tamirinde doku mühendisliği uygulamaları altın standart haline gelebileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abou Neel EA, Chrzanowski W, Salih VM, Kim HW, Knowles JC. Tissue engineering in dentistry. *J Dent* 2014;42(8):915-28.
2. Sırık S, Ergin S, Işık G. [Tissue engineering in dentistry]. *Istanbul Univ Dis Hekim Fak Derg* 2012;46(2):47-57.
3. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. *J Oral Rehabil* 2009;36:368-89.
4. Rosaa V, Bonaa AD, Cavalcanti BN, Nörc JE. Tissue engineering: from research to dental clinics. *Dent Mater* 2012;28:341-8.
5. Şenköylü A, Korkusuz F. [Tissue engineering in cartilage repair]. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi* 2004;3:3-4.
6. Schmelzeisen R, Schimming R, Sittlinger M. Making bone: implant insertion into tissue engineered bone for maxillary sinus floor augmentation-a preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 2003;31:34-9.
7. van der Kooy D, Weiss S. Why stem cells? *Science* 2000;287:1439-41.
8. Feinberg SE, Aghaloo TL, Cunningham LL Jr. Role of tissue engineering in oral and maxillofacial reconstruction: findings of the 2005 AAOMS Research Summit. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1418-25.
9. Moreau JL, Caccamese JF, Coletti DP, Sauk JJ, Fisher JP. Tissue engineering solutions for cleft palates. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2503-11.
10. Rai R, Raval R, Khandeparker RV, Chidrawar SK, Khan AA, Ganpat MS. Tissue engineering: step ahead in maxillofacial reconstruction. *J Int Oral Health*. 2015;7(9):138-42.
11. Kaigler D, Mooney D. Tissue engineering's impact on dentistry. *J Dent Educ* 2001;65(5):456-62.
12. Puelacher WC, Wissner 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):1172-7.
13. Baum BJ, Wang S, Cukierman E, et al. Re-engineering the functions of a terminally differentiated epithelial cell in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 1999;875:294-300.
14. Joraku A, Sullivan CA, Yoo J, Atala A. In-vitro reconstitution of three-dimensional human salivary gland tissue structures. *Differentiation* 2007;75(4):318-24.
15. Khadka A, Hu J. Autogenous grafts for condylar reconstruction in treatment of TMJ ankylosis: current concepts and considerations for the future. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:94-102.
16. Rahaman MN, Mao JJ. Cell-based composite tissue constructs for regenerative medicine. *Biotechnol Bioeng* 2005;91:261-84.
17. Mao JJ, Giannobile WV, Helms JA, Hollister SJ, Krebsbach PH, Longaker MT, et al. Craniofacial tissue engineering by stem cells. *J Dent Res* 2006;85(11):966-79.
18. Dormer NH, Busaidy K, Berkland CJ, Detamore MS. Osteochondral interface regeneration of rabbit mandibular condyle with bioactive signal gradients. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:e50-7.
19. Franceschi RT. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy. *J Dent Res* 2005;84(12):1093-103.
20. Warnke PH, Wiltfang J, Springer I, Acil Y, Bolte H, Kosmahl M, et al. Man as living bioreactor: fate of an exogenously prepared customized tissue-engineered mandible. *Biomaterials* 2006;27:3163-7.
21. Hibi H, Yamada Y, Ueda M, Endo Y. Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:551-5.
22. Khojasteh A, Kheiri L, Motamedian SR, Nadjmi N. Regenerative medicine in the treatment of alveolar cleft defect: a systematic review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(8):1608-13.
23. Berger M, Probst F, Schwartz C, Cornelsen M, Seitz H, Ehrenfeld M, et al. A concept for scaffold-based tissue engineering in alveolar cleft osteoplasty. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(6):830-6.
24. Schimming R, Schmelzeisen R. Tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:724-9.