



## REJENERATİF ENDODONTİDE BÜYÜME FAKTÖRLERİ

### GROWTH FACTORS IN REGENERATIVE ENDODONTICS

Dt. Halise Filiz KABAKCI\*

Prof. Dr. Ali ERDEMİR\*

**Makale Kodu/Article code:** 2760  
**Makale Gönderilme tarihi:** 31.03.2016  
**Kabul Tarihi:** 16.11.2016

#### ÖZ

Rejeneratif tedaviler progenitor/kök hücreler, doku iskeleleri ve büyüme faktörleri olmak üzere üç bileşene dayalıdır. Büyüme faktörleri sinyal molekülleri olarak davranan polipeptidlerdir ve farklılaşma, çoğalma ve migrasyonu içeren hücresel olayları modüle ederler. Hücresel aktivitelerin düzenlenmesi sırasında, büyüme faktörleri kendilerine özgü hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve hücre içi sinyal yolları ve transkripsiyon faktörlerini kullanırlar. Transforme edici büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü pulpa-dentin kompleksinin tamir ve rejenerasyonunda etkilerinin gösterildiği rejeneratif endodontik çalışmalara konu olan büyüme faktörleridir. Bu derlemenin amacı, hücre içi fonksiyonlarda büyüme faktörlerinin önemini tartışmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Büyüme faktörleri, rejeneratif endodonti, pulpa-dentin kompleksi

#### ABSTRACT

Regenerative therapies are based on three components which are progenitor/stem cells, scaffolds and growth factors. Growth factors are polypeptides that act as signal molecules and modulate cellular actions including differentiation, proliferation and migration. During the regulation of cellular activities, they bind specific cell-surface receptors and use intracellular signalling pathways and transcription factors. Transforming Growth Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, Platelet Derived Growth Factor, Fibroblast Growth Factor and Insulin-like Growth Factor are growth factors mostly subjected to regenerative endodontic studies in which their effects are displayed on pulp-dentine complex repair and regeneration. The aim of this review is to discuss the importance of growth factors in intracellular functions.

**Keywords:** Growth factors, regenerative endodontics, pulp-dentine complex

#### GİRİŞ

Doku mühendisliğinin zaman içinde gelişmesiyle rejeneratif tıp olarak isimlendirilen bilimsel bir disiplin ortaya çıkmıştır. Doku mühendisliği; dokuların yapılarının veya kanser, hastalık ve travma sonucu hasar görmüş ya da bozulmuş fizyolojilerinin fonksiyonel restorasyonu ile ilgilenen bilim dalıdır<sup>1</sup>. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında kaydedilen gelişmeler rejeneratif diş hekimliği uygulamalarına da ışık tutmuştur.

Diş hekimliğinde rejeneratif prosedürlerin uygulandığı alanlardan biri de endodontidir. Rejene-

ratif endodonti; doku mühendisliğindeki gelişen uygulamaları araştıran yeni ve heyecan verici bir kavramdır.<sup>2</sup> Rejeneratif endodontinin primer amacı, biyolojik olarak etkisiz olan materyaller ile kök kanal dolgusunun aksine, pulpa-dentin kompleksinin fonksiyonlarını ve canlılığını restore etmektir.<sup>3</sup>

#### PULPA VE PERİAPİKAL DOKULARIN REJENERASYONU

Pulpa; merkezinde hücreden zengin bölgede çoğunlukla interstisyel fibroblastları, periferinde dentin yüzeyinde odontoblastları içeren özelleşmiş gevşek bağ dokusudur.<sup>4, 5</sup>

\*Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı,



Pulpa, odontoblastlar, fibroblastlar, makrofajlar, endotelial hücreler, dendritik hücreler, lenfositler, Schwann hücreleri ve progenitör/kök hücrelerden meydana gelmektedir.<sup>6</sup> Fibroblastlar, makrofajlar, lenfositler ve Schwann hücreleri sınırlı bir ömre sahiptir ve bu hücrelerin Hayflick limiti olarak adlandırılan hücre bölünmesinde sınırlı yetenekleri bulunmaktadır.<sup>7</sup> Hayflick limiti; hücre bölünmesi bitene kadar hücre popülasyonunun birçok kez bölüneceğini ifade eder.<sup>7</sup> Bu limit hücre DNA'sındaki telomerlerin uzunluğu ile ilgilidir. Telomerler tekrarlayan DNA dizileridir ve kromozomların sonlarında bulunur.<sup>8, 9</sup> Telomerler kromozomların stabilitesi için gereklidir ve kromozomların uçlarındaki tam replikasyona izin verir.<sup>8, 9</sup> Hücre her bölündüğünde telomer parçalarının kaybı nedeniyle telomer uzunluğu kısalır.<sup>8, 9</sup> Telomer uzunluğu kritik bir noktaya kadar kıaldığında hücre bölünmesi durur ve buna replikatif yaşlanma denir.<sup>8, 9</sup> Odontoblastlar hücre bölünmesi yeteneği olmayan post-mitotik hücrelerdir.<sup>6, 10</sup> Primer odontoblastlar; çürük, travma, mekanik etkiler ya da kimyasal sitotoksiste ile hasar gördüğünde, pulpadaki progenitör/kök hücreler uygun indüktif sinyal moleküllerinin stimülasyonu ile odontoblast benzeri hücrelere farklılaşabilirler.<sup>11, 12</sup>

Periapikal dokular; sement, periodontal ligament ve alveoler kemikten oluşur. Fibroblastlar, epitelial hücreler, sementoblastlar, osteoblastlar, makrofajlar, endotelial hücreler, Schwann hücreleri ve farklılaşmamış mezenseşimal hücreler (progenitör/kök hücreler) periodontal ligamentin yerleşik hücreleridir.<sup>6</sup> Progenitör/kök hücreler hariç periodontal ligamentteki diğer yerleşik hücreler sınırlı bir ömre ve sınırlı hücre bölünmesi yeteneğine sahiptirler.<sup>13</sup> Primer sementoblastlar travma yada periodontal hastalık sonucunda hasar gördüğünde, periodontal ligamentteki progenitör/kök hücreler uygun indüktif sinyal moleküllerinin stimülasyonu ile sementoblast benzeri hücrelere, adipositlere ve kollajen yapan hücrelere farklılaşabilirler.<sup>14</sup> Alveoler kemikteki kemik iliği kaynaklı mezenseşimal kök hücreler de uygun indüktif sinyal moleküllerinin stimülasyonu ile osteoblastlara, adipositlere ve kondrositlere farklılaşabilirler.<sup>15</sup>

### **DOKU MÜHENDİSLİĞİNİN TRİADI**

Doku mühendisliği, genellikle üç ana unsurun kombine etkileşimini kapsar. Bu unsurlar; kök hücreler, doku iskelesi ve büyüme faktörleridir.<sup>16-18</sup>

### **KÖK HÜCRELER**

Bütün dokular kök hücrelerden köken alırlar. Kök hücreler, sürekli bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Çeşitli hücre türlerine dönüşerek farklı dokuları oluşturabilirler.<sup>19</sup>

Doku mühendisliğinde kullanılan hücre kaynakları; hastanın kendisinden alınan olog hücreler, farklı insan donörlerinden alınan allojen hücreler ve farklı canlı türlerinden alınan ksenojen hücrelerdir.<sup>20-22</sup>

Kök hücrelerinin en önemli özellikleri kendi kendine bölünebilme ve farklılaşabilme yetenekleridir.<sup>1, 23</sup> Farklılaşabilmelerine göre kök hücreler; totipotent (her hücre özgün yeni bir hücreye dönüşebilir), pluripotent (bazı hücre türlerine dönüşebilir), multipotent (başka birçok hücreye dönüşebilir) olarak üç gruba ayrılır.<sup>22</sup>

Kök hücreler embriyonik (fetal) kök hücreler ve yetişkin (post-natal) kök hücreler olarak sınıflandırılabilir.<sup>24</sup> Embriyonik kök hücreler, embriyodan köken alan, pluripotent, kendi kendine bölünebilen ve post-natal kök hücrelerden daha fazla farklılaşabilme özelliğine sahip hücrelerdir.<sup>25</sup> Bu kök hücreler doku mühendisliğinde daha değerli olmalarına rağmen elde edilmeleri hakkında yasal ve etik ihtilaflar sebebiyle kolaylıkla kullanılamamaktadır. Mevcut durumda yetişkin kök hücreler üzerine odaklanılmıştır. Yetişkin kök hücreler, buldukları dokudan köken alan, multipotent, farklılaşmamış hücrelerdir<sup>26</sup> fakat sadece sınırlı özel dokulara dönüşebilirler.

Oral dokularda yetişkin kök hücrelerinin farklı popülasyonları tanımlanmıştır. Bu hücreler; dental pulpa kök hücreleri (Dental Pulp Stem Cells, DPSC), apikal papilla kök hücreleri (Stem Cells From Apical Papilla, SCAP), inflamatuvar periapikal progenitör hücreler (İnflamed Periapical Progenitor Cells, iPAPC), periodontal ligament kök hücreleri (Periodontal Ligament Stem Cells, PDLSC), eksfoliyeye süt dişlerinden elde edilen kök hücreler (Stem Cells From Human Exfoliated Deciduous Teeth, SHED), dental folikül kök hücreler (Dental Follicle Stem Cells, DFSC), diş germi progenitör hücreler (Tooth Germ Progenitor Cells, TGPC), oral epitelial kök hücreler (Oral Epithelial Progenitor/ Stem Cells, OESC), gingiva kaynaklı mezenseşimal kök hücreler (Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell, GMSC), tükürük bezi kök hücreleri (Salivary Gland-Derived Stem Cells, SGSC), kemik iliği kök hücreleri (Bone Marrow-derived MSCs, BMSC) ve periost kaynaklı kök hücreler (Periosteum-Derived Stem Cells, PSC) dir.<sup>27, 28</sup> Kök hücreler en çok oral dokularda



tanımlanmasına rağmen rejeneratif endodontik prosedürler çoğunlukla DPSC, SCAP, SHED ve PDLSC'leri içermektedir.

### **DOKU İSKELESİ (SCAFFOLD)**

Doku iskeleleri; hücrenin migrasyonu, adezyonu, büyümesi ve farklılaşması için fizikokimyasal ve biyolojik üç boyutlu mikroortamı temin ederler.<sup>29</sup> Tabakalar, jeller ya da porlar ve kanalları olan kompleks yapılardan oluşabilirler.<sup>20</sup> İmplantasyondan sonra ya-vaşça çözünmek ve yeni oluşan doku ile yer değiştirmek üzere planlanmışlardır.

Başarılı doku rejenerasyonu için ideal doku iskele materyalinde; porözite, biyo-uyumluluk, biyo-çözünürlük, hücre büyümesini destekleyebilme, toksik olmama, steril olma, büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesi için besinlerin etkili taşınması, progenitör/kök hücrelerin yerleşimine olanak sağlama, büyüme faktörlerinin eklenebilmesi, bakteriyel gelişimi önlemek için antibiyotik içermesi, osteoindüktif olma ve anjiyogenik potansiyelinin olması gibi özellikler bulunmalıdır.<sup>30-32</sup>

Halen kullanılan üç tür doku iskelesi vardır. Bunlar; natural doku iskeleleri (kollajen ve glikozaminoglikan), sentetik doku iskeleleri (polilaktik asid, poliglukolik asid, polilaktik-ko-glikolik asid), mineral doku iskeleleri (hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat) dır. Rejeneratif endodontide çoğunlukla natural doku iskeleleri kullanılır.<sup>33</sup>

### **BÜYÜME FAKTÖRLERİ**

Rejeneratif endodonti prosedürleri tam olarak hücresele reaksiyonlara dayalıdır. Kök kanalındaki kanatma provokasyonundan sonra, apikal papilladan kök hücreler hızla harekete geçerler.<sup>34</sup> Pulpa dokusunu rejenere edebilmeleri için bu hücrelerin farklılaşmaya, çoğalmaya ve dentin üretmelerine ihtiyaç vardır. Hücresele metabolizmayı devam ettirebilmek için vasküler bir ağ gereklidir.<sup>35</sup>

Rejeneratif endodontinin anlaşılabilmesi için büyüme faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. Büyüme faktörleri, progenitör/kök hücreleri de kapsayan bütün dental pulpa hücrelerinin migrasyon, çoğalma, farklılaşma ve apoptosisi içeren hücresele aktivitelerini etkilerler. Büyüme faktörleri ve sitokinler; intraselüler iletişime aracılık ederek hücre davranışını modüle eden sinyal molekülleri gibi davranabilirler. Büyüme faktör-

leri, hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanan polipeptid ya da proteinlerdir.<sup>36</sup> İntraselüler sinyalleşme kaskadını başlatabilir ve otokrin ya da parakrin tarzda davranabilirler.<sup>37</sup> Sitokinler sıklıkla büyüme faktörleri ile değiştirilebilir bir şekilde kullanılabilir çünkü bazı sitokinler büyüme faktörleri ile aynı faaliyetleri paylaşırlar. Hedef hücreler üzerine hormonlar sistemik etkili iken, büyüme faktörleri ve sitokinler lokal olarak etki gösterirler.<sup>38</sup>

Primer ve sekonder dentinogenezis esnasında genellikle eksprese ve salgılanmış durumda olan birçok büyüme faktörünün ve ekstraselüler matriks proteinin dental tamir ve dentin rejenerasyonunda rol oynadığı kabul edilmektedir.<sup>39, 40</sup> Bu faktörler arasında, vasküler endotelial büyüme faktörleri (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörleri (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (Fibroblast Growth Factor, FGF-2), transforme edici büyüme faktörleri-beta (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (Insulin-like Growth Factors, IGF) dentinde saklanmış ve dizilmiştir.<sup>41-44</sup> Çürük lezyonu meydana geldiğinde bu faktörler pulpaya ulaşmaları ve tersiyer dentin sentezini stimüle etmeleri için salınırlar. Bu durum, büyüme faktörlerinin çürük/travmatik pulpa yaralanmaları sonrasında reperatif olaylardaki rolünü gösterir.<sup>45, 46</sup> Reperatif dentinogenezise yön veren olayları düzenleyen esas sinyaller, çeşitli in vitro ve in vivo yaklaşımlar kullanılarak yapılan yoğun araştırmalara konu olmuştur.<sup>47, 48</sup> Bununla birlikte, progenitör hücrelerin migrasyonu ve aktivasyonunda ve dentin rejenerasyonunun başlangıç basamaklarındaki sinyal faktörleri hakkında daha az bilgi bulunmaktadır.<sup>49</sup>

İnsan dental pulpası; yüksek derecede damarlanmış bir dokudur ve bu doku etkili, doğal rejeneratif bir kapasiteye sahip olan progenitör ya da postnatal dental pulpa kök hücreleri ve vasküler ağdan oluşur.<sup>11, 17</sup> Dental pulpa rejenerasyonu pulpa-dentin kompleksinde hasar görmüş diş yapılarının replasmanını sağlayan rejeneratif endodontinin bir bölümünü oluşturur.<sup>22</sup> Anjiyogenezis hem büyümede hem de dentin-pulpa kompleksinin rejenerasyonunda temel teşkil etmektedir.<sup>17, 50</sup>

Kan damarı yapımında, iki terimden bahsedilir: vaskülogenezis ve anjiyogenezis. Vaskülogenezis; embriyoda önceden var olan vasküler prekürsor hücrelerden primer vasküler pleksusun yapımı olarak tanımlanmıştır.<sup>51, 52</sup> Anjiyogenezis ise önceden var olan



kapillerlerden yeni kan damarı yapılmasıdır. Fizyolojik ve patolojik durumlarda kan damarı yapımının esas sorumlusudur.<sup>53</sup> Anjiyogenezis; yetersiz oksijen ve besin miktarının bir sonucu olarak başlatılır ve stimülatör ve inhibitör olan birçok kemobiyolojik molekülün sıkı dengelenmiş üretimi ile düzenlenir. Bu moleküller; büyüme faktörleri, sitokinler, matris metalloproteinazlar (MMP), endojen anjiyogenezis inhibitörleri, transkripsiyon faktörleri, adezyon molekülleri ve ekstraselüler matris komponentleridir.<sup>54, 55</sup>

Yapılan araştırmalar sonucunda rejeneratif endodontik uygulamalarda önemli etkileri ve işlevleri bulunan büyüme faktörleri şunlardır: vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin-benzeri büyüme faktörü (İGF).

### **VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)**

VEGF, 45-kDa büyüklüğünde heparin bağlayan bir glikoproteindir.<sup>56</sup> Endotelial hücrelere özel eğilimi vardır ve anjiyogenezisde anahtar rol oynamaktadır.<sup>57</sup> VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plaseenta büyüme faktöründen oluşmaktadır.<sup>58</sup> VEGF-A anjiyogeneziste en önemli rolü olan izoformdur ve vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak da bilinmektedir. Hücre migrasyonunu, çoğalmasını, vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenliği sağlar. Bu işlevleri VEGFR1 ve VEGFR2 diye bilinen iki tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak yaparlar.<sup>58</sup>

Pulpa fibroblastlarından VEGF gen ekspresyonu siyah renkli bakteroidler (*Pseudomonas endodontalis*, *Pseudomonas gingivalis*, ve *Pseudomonas intermedia*) tarafından indüklenmiştir. Bakteroidlerin VEGF üretimini uyarmaları sonucunda pulpal enflamasyonun gelişimiyle ilgili olabilirler.<sup>59</sup>

Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen lipopolisakkaritlerin (LPS) ve gram-pozitif bakteriler tarafından üretilen lipoteikoik asitin (LTA) VEGF ekspresyonu üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır.<sup>60, 61</sup> *Escheria coli* ve *P. Intermedia* lipopolisakkaritlerin VEGF mRNA ekspresyonunu indüklediği kabul edilmektedir.<sup>62</sup>

Botero ve ark.<sup>60</sup> pulpa hücre kültürü ile yaptıkları çalışmada, odontoblast benzeri hücreler ve makrofajların LPS stimülüsüne karşılık VEGF ekspresyonunu artırdığını bulmuşlardır. Bununla birlikte bu durum

farklılaşmamış pulpa hücreleri ve fibroblastlar için gözlemlenmemiştir. Dolayısıyla LPS stimülasyonuna karşılık olarak VEGF ekspresyonunun artması bütün hücre tipleri için genel bir cevap değildir.

Telles ve ark.<sup>61</sup> pulpa hücre kültürü kullanarak LTA salınımının makrofajlar, odontoblast benzeri hücreler ve farklılaşmamış pulpa hücrelerinde VEGF artışını indüklediğini bulmuşlardır. Bu gözlemler gram-pozitif bakteriler tarafından üretilen LTA'nın enfeksiyöz alanda gözlenen yeni damarlanmanın artmasında direkt rolü olabileceğini göstermektedir.

Tran-Hung ve ark.<sup>63</sup> yaptığı çalışmada 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) uygulandıktan sonra pulpa hücrelerinde VEGF salınımında artma olduğunu göstermişlerdir.<sup>45</sup> Artmış VEGF salınımı, direkt pulpa kaplamasında adeziv rezin kullanıldığında pulpa damarlanmasındaki artışı açıklayabilir.

Artese ve ark.<sup>64</sup> irreversible pulpitis vakalarında ve normal sağlıklı pulpadaki pulpa hücrelerinde VEGF ve Faktör VIII'nin ekspresyonlarını incelemek için immünohistokimyasal yöntemleri kullanmışlardır. İstatiksel olarak sağlıklı pulpalarla karşılaştırıldığında irreversible olarak etkilenmiş pulpalardaki mikrodamarların sayısının daha çok olduğu bildirilmiştir.

VEGF/VPF'ün periapikal granülomda (epitelli ya da epitelsiz) ve kistlerde varlığı ve dağılımı immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiş ve periapikal lezyonlarda VEGF/VPF'ün eksprese olduğu gösterilmiştir.<sup>65</sup>

VEGF insan dental pulpa hücrelerinin endotelial hücrelere farklılaşmasını indüklemek için salınmaktadır.<sup>66</sup> İlginç bir biçimde, VEGF osteojenik durumlarda dental pulpa hücrelerinin çoğalması ve osteojenik farklılaşmasını artırır. Bu durum VEGF'ün osteogenezisde olası stimülatör rolünü gösterir.<sup>67</sup>

### **PLATELET KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ (PDGF)**

PDGF plateletlerden salınan, anjiyogenezis ve hücre çoğalmasını artırma potansiyelleri olan büyüme faktörleridir.<sup>68-73</sup> PDGF dimerik bir glikoprotein olup, dört homodimer izoforma (PDGF-AA, -BB, -CC ve -DD) ve bir heterodimer izoforma (PDGF-AB) sahiptir. PDGF dimerleri PDGFR $\alpha$  ve PDGFR $\beta$  diye bilinen iki hücre yüzey reseptörüne bağlanırlar.<sup>74, 75</sup> PDGF'ün biyolojik etkisi hedef hücreler üzerinde PDGFR dimerinin ekspresyon seviyesine dayalıdır.<sup>38</sup>

Yara bölgesinde mezensimal progenitör/kök



hücrelerin çoğalması ve kemotaksisi PDGF tarafından indüklenebilir. Travmada, dental pulpada hemoraji kan pıhtı oluşumunu takip eder. Kan pıhtısındaki plateletlerden içerisinde PDGF depolanmış olan  $\alpha$  granülleri salınır ve bu bölgeye nötrofil ve makrofajları çekerler.<sup>70</sup> Bu hücreler erken yara iyileşmesinde granülasyon dokusunun oluşması için diğer sinyal moleküllerini üreterek önemli bir rol oynarlar.

PDGF'ün mineralizasyonda etkisi azdır. Çünkü kültürlerdeki dental pulpa hücrelerinde alkalen fosfataz (ALP) etkinliğini inhibe eder.<sup>69, 76, 77</sup>

Dentin sialoprotein (DSP) ekspresyonu PDGF-AB ve PDGF-BB tarafından stimüle edilirken, PDGF-AA tarafından inhibe edilir. Bu da gösterir ki; odontoblastik farklılaşmada PDGF'ün etkisi dimerik formuna dayalıdır.<sup>78</sup> PDGF-BB de osteoblastlarda VEGF'ün ekspresyonunu artırır ve dental pulpa yaralanması olan bölgede anjiyogenezisi ilerletir.<sup>72</sup>

İn vivo ortamda, PDGF, çekilmiş ve pulpa dokusu ekstre edilmiş ancak gutta perka ile obtüre edilmeyen insan dişlerinin farelere implante edilmesinden sonra dental pulpa benzeri dokuların yeniden oluşmasını indüklemektedir.<sup>79</sup>

Ogino ve ark.<sup>80</sup> plateletten zengin plazmada (PRP) bulunan PDGF, TGF- $\beta$ 1 ve İGF-1'in osteoblast benzeri hücrelerin çoğalmasına etkilerini incelemiştir. Yaptıkları çalışma sonucunda doza bağımlı olarak plateletten zengin plazmanın osteoblast benzeri hücrelerin çoğalmasını stimüle ettiğini ve PDGF ve TGF- $\beta$ 1'in bu çoğalmada önemli ölçüde katkılarına olduğunu rapor etmişlerdir.

Keck ve ark.<sup>81</sup> VEGF ve PDGF'nin önemli homolojiyi (türdeşlik) paylaştıklarını göstermişlerdir. Her ikisi de mitojenik etkinliği olmasına rağmen, anjiyogenezis esnasında farklı hedef hücrelere ve aktivitelere sahiptirler.

Roberts-Clark ve Smith<sup>43</sup> dentin matriksin diğer büyüme faktörlerinden (VEGF ve FGF-2) daha yüksek miktarda PDGF içerdiğini ispat etmişlerdir.

### **TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ- $\beta$ (TGF- $\beta$ )**

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF $\beta$ 1-3) sitokinlerin geniş bir TGF ailesine aittir. Bu ailede aktivinler/inhibinler, nodal, kemik morfogenetik proteinler (BMP), büyüme ve farklılaşma faktörleri (GDF) de bulunmaktadır.<sup>82</sup>

TGF- $\beta$  yaklaşık 390 amino asitten oluşmaktadır. Bu amino asitler çoğunlukla plateletlerden, makrofajlardan ve kemikten salınırlar.<sup>83</sup> TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3 olmak üzere üç izoformu memelilerde bulunmuştur ve bunlar insan dentininde de saptanmıştır.<sup>84</sup>

İnaktif TGF- $\beta$  büyük bir latent kompleks şeklinde bulunmaktadır.<sup>85</sup> Proteolitik ayrılmadan sonra aktif TGF- $\beta$  Tip II reseptörlerine (TGF $\beta$ RII) bağlanır ve dimer oluşturması için Tip I reseptöre (TGF $\beta$ RI) yardım eder. TGF $\beta$ RI, sırasıyla, hücre içi SMAD (Caernohabdit elegans proteini içeren drosophila protein homologları, SMA, ve mothers against decapentaplegic, MAD) proteinlerini, özellikle SMAD2 ve SMAD3'ü fosforile eder.<sup>86, 87</sup> Aktive olan SMAD kompleksi nükleusa yer değiştirir ve TGF- $\beta$  gen transkripsiyonunu aktive eder.

İGF-1, EGF (epidermal büyüme faktörü), FGF, PDGF gibi büyüme faktörleri tirozin kinaza bağlı reseptörleri kullanırlar. Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) ise serin ve tireonin kinazı kullanır. Bu kinazlar SMAD grubu transkripsiyon faktörlerini aktive ederler.

TGF- $\beta$  süper ailesi embriyonik gelişimde, hücre çoğalmasında, farklılaşmasında, hücre dışı matriks döngüsünde ve monositler, epitelyal, mezenşimal ve nöronal hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinin diğer fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. TGF- $\beta$ 1'in ekspresyonu diş germinde, dental pulpada, dentin matrikste ve odontoblastlarda bulunmuştur.<sup>88</sup>

TGF- $\beta$ 1'in yüksek ekspresyonu irreversible pulpitis olgularında da bulunmuştur. Bu dentin taminde ve pulpal enflamasyonda TGF- $\beta$ 1'in rolünü ortaya çıkarabilir. Daha önceki bir hayvan çalışmasında, TGF- $\beta$ 1 (100 ng/ml) ile yapılan direkt pulpa kaplaması köpek molar dişlerinde odontoblast benzeri hücrelerin oluşmasını indüklemiştir.<sup>10</sup>

TGF- $\beta$ 1'in etkisini fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) upregüle edebilir. Bu durum alkalen fosfataz (ALP) aktivitesinin artması, mineralize nodüllerin oluşması, dentin sialoprotein ve dentin matriks protein-1'in ekspresyonu ile gösterilmiştir.<sup>89</sup>

Laurent ve ark.<sup>46</sup> kalsiyum silikat bazlı simanlar (Biodentine, Septodont, Saint-Maur-des-Fosses, France) ile pulpa hücreleri arasındaki etkileşimi değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Biodentine'in direkt olarak pulpaya uygulandığında reperatif dentinin ilkel formunu indüklemiştir. Bu indüklenmenin sebebinin pulpa hücrelerinden TGF- $\beta$ 1'in salgılanması olabileceğini belirtmişlerdir.



Chang ve ark.<sup>90</sup> yaptıkları çalışmada TGF-β1'in apikal papilla kök hücrelerinin kollajen içeriğini artırdığını ve çoğalmalarını stimüle ettiğini bulmuşlardır. Ayrıca, TGF-β1'in düşük konsantrasyonlarda (0,5-1 ng/ml) apikal papilla kök hücrelerinin alkalen fosfataz aktivitesini stimüle ettiğini fakat 5 ng/ml den yüksek konsantrasyonlarda alkalen fosfataz aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir. TGF-β1 hem ALK/SMAD2 hem de MEK/ERK sinyal yollarını aktive edebilir. Apikal papilla kök hücrelerinin büyümesinde, kollajen içeriğinde ve alkalen fosfataz aktivitesinde TGF-β1'in etkisi ALK/SMAD2 ve MEK/ERK sinyal yolları tarafından düzenlenmiştir. Bu sonuçlar kök formasyonunun spesifik aşamalarında ve dentinogenezde TGF-β1'in önemli bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. Nekrotik pulpal ve immatür kök formasyonu olan dişlerde kök kanal revaskülarizasyonu ve apeksogenezisi indüklemesi adına TGF-β1'in gelecekteki uygulamaları için önemli bir gelişme olarak kabul edilebilir.

Kemik morfogenetik proteinler (BMP), TGF-β süper ailesinin bir alt grubunu oluştururlar. Hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptos gibi bazı biyolojik aktivitelerde etkileri bulunmaktadır.<sup>91</sup> Urist<sup>92, 93</sup> tarafından 1965'te keşfedilen bu proteinler kemik ve kırıkta oluşumunu indüklemeleri ile bilinirler. Şimdiye kadar 20 den daha fazla BMP tanımlanmıştır. BMP2, BMP4, BMP7 ve BMP11 mineralizasyonu artırmalarından dolayı klinik öneme sahiptirler.<sup>94-97</sup> İnsan rekombinant BMP2'si, pulpa hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasını stimüle eder.<sup>94</sup> Aynı zamanda BMP2'nin in vitro ve in vivo ortamlarda dental pulpa progenitor/kök hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasını uyarır.<sup>96</sup> BMP7 osteogenik protein-1 olarak da bilinir ve çeşitli hayvanların (rat, dağ gelinciği, domuz) ampute dental pulpalarında dentinojenik etkileri gösterilmiştir.<sup>97-99</sup>

### FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ (FGF)

Fibroblast büyüme faktör ailesinin üyeleri çoğunlukla tek zincirli polipeptidlerdir. FGF ailesinin 2 prototipi ve 22 üyesi mevcuttur. Bu prototiplerden biri FGF-1, diğer adıyla asidik FGF (aFGF)'dir. FGF-1, 7 adet FGF-reseptör alt gruplarının tümüne bağlanabilme kapasitesi ve geniş aktivite çeşitliliğinden dolayı FGF ailesinin en önemli üyesidir.<sup>100</sup> FGF-1 içeren kan damarı oluşumunda gerekli olan tüm hücre tiplerinin (endotelial hücreleri) çoğalması ve farklılaşmasını stimüle edebilir. Diğer prototip FGF-2 diğer adıyla

bazik FGF (bFGF)'dir. FGF-2, FGF-1'e kıyasla daha az etkin ancak PDGF ve VEGF'e kıyasla ise daha etkin bir büyüme faktörüdür. Bu prototip endotelial hücrelerin çoğalmasını ve in vitro ortamda kapiller benzeri ağda organize olmalarını artırabilir.<sup>101-103</sup> FGF-2'nin başlıca biyolojik etkileri; anjiyojenik faktör olarak rolü, yara iyileşmesi, doku tamiri, doku rejenerasyonu ve nöro-genezise katkısı olarak sayılabilir.<sup>104-107</sup>

FGF proanjiyojenik faktörleri dental pulpa rejenerasyon süreçlerinde çokça ele alınmıştır.<sup>50, 108, 109</sup> Bununla birlikte bu çalışmaların çoğunluğu FGF-2'nin fonksiyon ve sekresyonu üzerine odaklanmıştır. FGF-2 diğer proanjiyojenik faktörlerle birlikte dental papilla kök hücreleri (DPSC) tarafından üretilmektedir.<sup>108</sup> Bu önemli büyüme faktörü dental pulpa fibroblastları tarafından da üretilmektedir.<sup>50</sup>

Kim ve ark.<sup>109</sup> FGF-2 gibi proanjiyojenik markerların SIRT1 geninin geçici ekspresyonunu upregüle edebileceklerini rapor etmişlerdir.

Takeuchi ve ark.<sup>110</sup> FGF-2'nin anjiyogenez esnasında hücre çoğalması ve migrasyonu üzerinde granulosit-koloni stimüle edici faktöre (granulocyte-colony stimulating factor) benzer etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir.

Li ve Sae-Lim<sup>111</sup> kollajen matriks taşıyıcı ile uygulanmış FGF-1 tarafından kalsiyum hidroksit ile oluşan dentin gibi dental sert dokuların oluşumunu indüklediğini ispat etmişlerdir.

Qian ve ark.<sup>112</sup> yaptıkları çalışmada FGF-2'nin uygulama şekline bağlı olarak hem in vitro hem de in vivo ortamda dental pulpa kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasında etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Liu ve ark.<sup>113</sup> FGF-2 içeren mineral trioksit agregatın (MTA) insan dental pulpa hücrelerinin (hDPC) çoğalmasını ve osteojenik farklılaşmayı saf MTA'a kıyasla artırdığını bulmuşlardır.

### İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (İGF)

İnsülin benzeri büyüme faktörleri insan proinsülinine benzeyen tek zincirli polipeptidlerdir.<sup>114</sup> İGF'ler diğer adıyla somatomedinler İGF-1 ve İGF-2 olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bilinen iki İGF reseptörü; İGF-1R ve İGF-2R dir. İGF'ler odontogenezise ve hücre çoğalması ve farklılaşması ile sağlanan dental doku tamirine katkıda bulunurlar.<sup>115</sup>

İGF-1, somatomedin C olarak bilinir ve dental pulpa hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasında etkileri



mevcuttur.<sup>116</sup> İGF-1, serum içermeyen medyumda köpek dental pulpa hücrelerinin çoğalmasını ve odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmasını indüklemektedir.<sup>116</sup> İGF ve PDGF-BB ile birlikte in vitro ortamda dental pulpa hücrelerinin çoğalmasında sinerjistik bir etkiye sahiptir.<sup>76</sup>

İGF-1 ve İGF-1R, kök gelişimi tamamlanmış dişlerde tamamlanmamış dişlerin dental pulpa dokusundan daha yüksek ekspresyon seviyesine sahiptirler. Bu durum İGF-1'in mineralizasyon ve hücre farklılaşmasını stimüle ettiğini göstermektedir.<sup>117-119</sup>

## SONUÇ

İmmatür dişlerde pulpa dokusu bakteri invazyonu ve/veya dental travma nedeniyle hasar görebilir. Hasar sonucunda, pulpada zamanla enflamasyon görülür ve bu enflamasyon devam ederse pulpa nekrozu meydana gelir. Bu durum, odontoblastların ölümü ve kök gelişiminin bozulması sonucunu doğurur.<sup>120</sup> Son yıllarda rejeneratif endodonti alanında nekroze immatür daimi dişlerin tedavileri için yeni olanaklar ortaya çıkmıştır. Rejeneratif endodontik tedavi uygulanıp sonuçları değerlendirilen olgu sunumları da mevcuttur.<sup>121</sup> Doku mühendisliğinde anahtar rol oynayan; kök hücreler, büyüme faktörleri ve doku iskelelerinin etkileşimi ve dikkatli kombinasyonlarına bağlı olarak yeni pulpa dokusunun gelişimi hedeflenmektedir.<sup>122</sup>

Dentinden salınan büyüme faktörleri periapikal bölgede ya da kalan sağlıklı pulpa dokusunda bulunan kök hücreleri kimyasal olarak çekebilirler. Hücre seçiminden sonra, bu hücreler doku iskelesine yerleşir, bağlanır, çoğalır, farklılaşır ve en sonunda yeni doku oluşur. Dental pulpa rejenerasyonu için dentin matrisinden salınan büyüme faktörlerinin yanı sıra hastanın kendi kanından elde edilen büyüme faktörleri ile hem nitelik hem de yoğunluk açısından optimum karışım sağlanmış olmaktadır.

Rejeneratif endodontik araştırmalara sıklıkla konu olan büyüme faktörlerinin etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**H. Filiz Kabakcı**, ORCID ID : 0000-0003-0512-6414  
**Ali Erdemir**, ORCID ID : 0000-0003-1140-3887

## KAYNAKLAR

1. Atala A. Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:879-92.
2. Chandki R, Kala M, Banthia P, Banthia R. From stem to roots: Tissue Engineering in Endodontics. *J Clin Exp Dent Dentistry* 2012;4:e66-71.
3. Kim SG, Zhou J, Solomon C, Effects of growth factors on dental stem/progenitor cells. *Dent Clin North Am* 2012;56:563-575.
4. Jo YY, Lee HJ, Kook SY, et al. Isolation and characterization of postnatal stem cells from human dental tissues. *Tissue Eng* 2007;13:767-73.
5. Goldberg M, Smith AJ. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. *Crit Rev Oral Biol Med*: 2004;15:13-27.
6. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology*. 7 ed .St Louis; Missouri: p. 191-238; 2008.
7. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621.
8. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991;350:569-73.
9. Greider CW. Telomere length regulation. *Annu Rev Biochem* 1996;65:337-65.
10. Tziafas D, Kodonas K. Differentiation potential of dental papilla, dental pulp, and apical papilla progenitor cells. *J Endod* 2010;36:781-9.
11. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13625-30.
12. Gronthos S, Brahim J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002;81:531-5.
13. Lin LM, Rosenberg PA. Repair and regeneration in endodontics. *Int Endod J* 2011;44:889-906.
14. Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet (London, England)* 2004;364:149-55.
15. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science (New York, NY)* 1997;276:71-4.



16. Malhotra N, Mala K. Regenerative endodontics as a tissue engineering approach: past, current and ure. *Aust Endod J*: 2012;38:137-48.
17. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod* 2005;31:711-8.
18. Nakashima M, Reddi AH. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotechnol* 2003;21:1025-32.
19. Rao MS. Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem Cells Dev* 2004;13:452-5.
20. Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering current challenges and expanding opportunities. *Science (New York, NY)* 2002;295:1009-1014.
21. Duailibi MT, Duailibi SE, Young CS, Bartlett JD, Vacanti JP, Yelick PC. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *J Dent Res* 2004;83:523-528.
22. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod* 2007;33:377-90.
23. Brivanlou AH, Gage FH, Jaenisch R, Jessell T, Melton D, Rossant J. Stem cells. Setting standards for human embryonic stem cells. *Science (New York, NY)* 2003;300:913-6.
24. Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg* : 2005;34:415-23.
25. Gardner RL. Stem cells: potency, plasticity and public perception. *J Anat* 2002;200:277-82.
26. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell* 2004;116:639-48.
27. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry--part I: stem cell sources. *J Prosthodont Res* 2012;56:151-65.
28. Liao J, Al Shahrani M, Al-Habib M, Tanaka T, Huang GT. Cells isolated from inflamed periapical tissue express mesenchymal stem cell markers and are highly osteogenic. *J Endod* 2011;37:1217-1224.
29. Malhotra N, Kundabala M, Acharya S. Current strategies and applications of tissue engineering in dentistry a review part 1. *Dent Update* 2009;36: 577-9, 581-2.
30. Sharma B, Elisseeff JH. Engineering structurally organized cartilage and bone tissues. *A Ann Biomed Eng* 2004;32:148-159.
31. Murphy WL, Mooney DJ. Controlled delivery of inductive proteins, plasmid DNA and cells from tissue engineering matrices. *J Periodontal Res* 1999;34:413-9.
32. Nosrat A, Ryul Kim J, Verma P, P SC. Tissue engineering considerations in dental pulp regeneration. *Iran Endod J* 2014;9:30-9.
33. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod* 2013;39:319-26.
34. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Evaluation of the Delivery of Mesenchymal Stem Cells into the Root Canal Space of Necrotic Immature Teeth after Clinical Regenerative Endodontic Procedure. *J Endod* 2011;37:133-8.
35. Galler KM, Buchalla W, Hiller KA, et al. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *J Endod* 2015;41:363-8.
36. Lind M. Growth factors: possible new clinical tools. A review. *Acta Orthop Scand* 1996;67:407-17.
37. Lazar-Molnar E, Hegyesi H, Toth S, Falus A. Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma. *Cytokine* 2000;12:547-54.
38. Kim SG, Solomon C, Zheng Y, et al. Effects of Growth Factors on Dental Stem/Progenitor Cells. *Dent Clin North Am* 2012;56:563-75.
39. Iohara K, Nakashima M, Ito M, Ishikawa M, Nakasima A, Akamine A. Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Dent Res* 2004;83:590-5.
40. Unda FJ, Martin A, Hernandez C, Perez-Nanclares G, Hilario E, Arechaga J. FGFs-1 and -2, and TGF beta 1 as inductive signals modulating in vitro odontoblast differentiation. *Adv Dent Res* 2001;15:34-7.
41. Sloan AJ, Smith AJ. Stimulation of the dentine-pulp complex of rat incisor teeth by transforming growth factor-beta isoforms 1-3 in vitro. *Arch Oral Biol* 1999;44:149-156.





42. Goldberg M, Lacerda-Pinheiro S, Jegat N, et al. The impact of bioactive molecules to stimulate tooth repair and regeneration as part of restorative dentistry. *Dent Clin North Am* 2006;50:277-98.
43. Roberts-Clark DJ, Smith AJ. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch Oral Biol* 2000;45:1013-6.
44. Smith A, Scheven B, Takahashi Y, Ferracane J, Shelton R, Cooper P. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol* 2012;57:109-21.
45. Tran-Hung L, Laurent P, Camps J, About I. Quantification of angiogenic growth factors released by human dental cells after injury. *Arch Oral Biol* 2008;53:9-13.
46. Laurent P, Camps J, About I. Biodentine(TM) induces TGF-beta1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int Endod J* 2012;45:439-48.
47. Smith AJ, Lesot H. Induction and regulation of crown dentinogenesis: embryonic events as a template for dental tissue repair? *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:425-437.
48. About I, Bottero MJ, de Denato P, Camps J, Franquin JC, Mitsiadis TA. Human dentin production in vitro. *Exp Cell Res* 2000;258:33-41.
49. Mathieu S, Jeanneau C, Sheibat-Othman N, Kalaji N, Fessi H, About I. Usefulness of controlled release of growth factors in investigating the early events of dentin-pulp regeneration. *J Endod* 2013;39:228-35.
50. Tran-Hung L, Mathieu S, About I. Role of human pulp fibroblasts in angiogenesis. *J Dent Res* 2006;85:819-23.
51. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:73-91.
52. Behzadian MA BA, El-Remessy B, et al Cellular and molecular mechanisms of retinal angiogenesis. Penn JS, ed. *Retinal and Choroidal Angiogenesis*. 1 ed. New York: Springer 2008; p.1-39.
53. Flamme I, Frolich T, Risau W. Molecular mechanisms of vasculogenesis and embryonic angiogenesis. *J Cell Physiol* 1997;173:206-210.
54. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473:298-307.
55. Burri PH, Hlushchuk R, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance. *Dev Dyn* 2004;231:474-88.
56. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.
57. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science (New York, NY)* 1989;246:1306-9.
58. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
59. Yang LC, Tsai CH, Huang FM, et al. Induction of vascular endothelial growth factor expression in human pulp fibroblasts stimulated with black-pigmented Bacteroides. *Int Endod J* 2004;37:588-92.
60. Botero TM, Mantellini MG, Song W, Hanks CT, Nor JE. Effect of lipopolysaccharides on vascular endothelial growth factor expression in mouse pulp cells and macrophages. *Eur J Oral Sci* 2003;111:228-234.
61. Telles PD, Hanks CT, Machado MA, Nor JE. Lipoteichoic acid up-regulates VEGF expression in macrophages and pulp cells. *J Dent Res* 2003;82:466-470.
62. Matsushita K, Motani R, Sakuta T, et al. Lipopolysaccharide enhances the production of vascular endothelial growth factor by human pulp cells in culture. *Infect Immun* 1999;67:1633-1639.
63. Costa CA, Mesas AN, Hebling J. Pulp response to direct capping with an adhesive system. *Am J Dent* 2000;13:81-7.
64. Artese L, Rubini C, Ferrero G, Fioroni M, Santinelli A, Piattelli A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in healthy and inflamed human dental pulps. *J Endod* 2002;28:20-3.
65. Leonardi R, Caltabiano M, Pagano M, Pezzuto V, Loreto C, Palestro G. Detection of vascular endothelial growth factor/ vascular permeability factor in periapical lesions. *J Endod* 2003;29:180-3.



66. Marchionni C, Bonsi L, Alviano F, et al. Angiogenic potential of human dental pulp stromal (stem) cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:699-706.
67. D' Alimonte I, Nargi E, Mastrangelo F, et al. Vascular endothelial growth factor enhances in vitro proliferation and osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:57-69.
68. Seppa H, Grotendorst G, Seppa S, Schiffmann E, Martin GR. Platelet-derived growth factor in chemotactic for fibroblasts. *J Cell Biol* 1982;92:584-8.
69. Rutherford RB, TrailSmith MD, Ryan ME, Charette MF. Synergistic effects of dexamethasone on platelet-derived growth factor mitogenesis in vitro. *Arch Oral Biol* 1992;37:139-45.
70. Deuel TF, Senior RM, Huang JS, Griffin GL. Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 1982;69:1046-9.
71. Hellberg C, Ostman A, Heldin CH. PDGF and vessel maturation. *Recent Results Cancer Res* 2010;180:103-14.
72. Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, Steinbrech DS, Mehrara BJ, Longaker MT. Factors in the fracture microenvironment induce primary osteoblast angiogenic cytokine production. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:139-48.
73. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999;79:1283-316.
74. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1241-57.
75. Hannink M, Donoghue DJ. Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 1989;989:1-10.
76. Denholm IA, Moule AJ, Bartold PM. The behaviour and proliferation of human dental pulp cell strains in vitro, and their response to the application of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-1. *Int Endod J* 1998;31:251-8.
77. Nakashima M. The effects of growth factors on DNA synthesis, proteoglycan synthesis and alkaline phosphatase activity in bovine dental pulp cells. *Arch Oral Biol* 1992;37:231-6.
78. Yokose S, Kadokura H, Tajima N, et al. Platelet-derived growth factor exerts disparate effects on odontoblast differentiation depending on the dimers in rat dental pulp cells. *Cell Tissue Res* 2004;315:375-84.
79. Kim JY, Xin X, Molioli EK, et al. Regeneration of dental-pulp-like tissue by chemotaxis-induced cell homing. *Tissue Eng Part A* 2010;16:3023-31.
80. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-b1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:724-9.
81. Keck PJ HS, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science (New York, NY)* 1989; 246: 1309-12
82. Pardali E, Dijke P. TGFβ Signaling and Cardiovascular Diseases. *Int J Biol Sci* 2012;8:195-213.
83. Wahl SM. Transforming growth factor beta (TGF-beta) in inflammation: a cause and a cure. *J Clin Immunol* 1992;12:61-74.
84. Cassidy N, Fahey M, Prime SS, Smith AJ. Comparative analysis of transforming growth factor-beta isoforms 1-3 in human and rabbit dentine matrices. *Arch Oral Biol* 1997;42:219-23.
85. Javelaud D, Mauviel A. Mammalian transforming growth factor-betas: Smad signaling and physio-pathological roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1161-5.
86. Lan HY, Chung AC. Transforming growth factor-beta and Smads. *Contrib Nephrol* 2011;170:75-82.
87. Gold LI, Sung JJ, Siebert JW, Longaker MT. Type I (RI) and type II (RII) receptors for transforming growth factor-beta isoforms are expressed subsequent to transforming growth factor-beta ligands during excisional wound repair. *Am J Pathol* 1997;150:209-22.
88. Nakashima M, Nagasawa H, Yamada Y, Reddi AH. Regulatory Role of Transforming Growth



- Factor- $\beta$ , Bone Morphogenetic Protein-2, and Protein-4 on Gene Expression of Extracellular Matrix Proteins and Differentiation of Dental Pulp Cells. *Dev Biol* 1994;162:18-28.
89. He H, Yu J, Liu Y, et al. Effects of FGF2 and TGF $\beta$ 1 on the differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. *Cell Biol Int* 2008;32:827-34.
90. Chang HH, Chang MC, Wu IH, et al. Role of ALK5/Smad2/3 and MEK1/ERK Signaling in Transforming Growth Factor Beta 1-modulated Growth, Collagen Turnover, and Differentiation of Stem Cells from Apical Papilla of Human Tooth. *J Endod* 2015;41:1272-80.
91. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004;22:233-41.
92. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science (New York, NY)* 1965;150:893-9.
93. Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:2220-4.
94. Saito T, Ogawa M, Hata Y, Bessho K. Acceleration Effect of Human Recombinant Bone Morphogenetic Protein-2 on Differentiation of Human Pulp Cells Into Odontoblasts. *J Endod* 2004;30:205-8.
95. Chen S, Gluhak-Heinrich J, Martinez M, et al. Bone morphogenetic protein 2 mediates dentin sialophosphoprotein expression and odontoblast differentiation via NF- $\kappa$ B signaling. *J Biol Chem* 2008;283:19359-70.
96. Iohara K, Nakashima M, Ito M, Ishikawa M, Nakasima A, Akamine A. Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Dent Res* 2004;83:590-595.
97. Rutherford RB, Gu K. Treatment of inflamed ferret dental pulps with recombinant bone morphogenetic protein-7. *Eur J Oral Sci* 2000;108:202-6.
98. Six N, Lasfargues JJ, Goldberg M. Differential repair responses in the coronal and radicular areas of the exposed rat molar pulp induced by recombinant human bone morphogenetic protein 7 (osteogenic protein 1). *Arch Oral Biol* 2002;47:177-87.
99. Jepsen S, Albers HK, Fleiner B, Tucker M, Rueger D. Recombinant human osteogenic protein-1 induces dentin formation: an experimental study in miniature swine. *J Endod* 1997;23:378-82.
100. TJ. S. FGF-1: a human growth factor in the induction of neoangiogenesis. *Expert Opin Investig Drugs* 1998;7:2011-5.
101. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001;2:Reviews3005.
102. Blaber M, DiSalvo J, Thomas KA. X-ray crystal structure of human acidic fibroblast growth factor. *Biochemistry* 1996;35:2086-94.
103. Khurana R, Simons M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13:116-22.
104. Davidson JM, Klagsbrun M, Hill KE, et al. Accelerated wound repair, cell proliferation, and collagen accumulation are produced by a cartilage-derived growth factor. *J Cell Biol* 1985;100:1219-27.
105. Abraham JA, Whang JL, Tumolo A, et al. Human basic fibroblast growth factor: nucleotide sequence and genomic organization. *Embo j* 1986;5:2523-8.
106. Cuny R, Jeanny JC, Courtois Y. Lens regeneration from cultured newt irises stimulated by retina-derived growth factors (EDGFs). *Differentiation*; 1986;32:221-9.
107. Canalis E, Centrella M, McCarthy T. Effects of basic fibroblast growth factor on bone formation in vitro. *J Clin Invest* 1988;81:1572-7.
108. Bronckaers A, Hilkens P, Fanton Y, et al. Angiogenic properties of human dental pulp stem cells. *PloS one* 2013;8:e71104.
109. Kim JJ, Kim SJ, Kim YS, Kim SY, Park SH, Kim EC. The role of SIRT1 on angiogenic and odontogenic potential in human dental pulp cells. *J Endod* 2012;38:899-906.
110. Takeuchi N, Hayashi Y, Murakami M, et al. Similar in vitro effects and pulp regeneration in ectopic tooth transplantation by basic fibroblast growth factor and granulocyte-colony stimulating factor. *Oral Dis* 2015;21:113-22.
111. Li Z, Sae-Lim V. Comparison of acidic fibroblast growth factor on collagen carrier with calcium hydroxide as pulp capping agents in monkeys. *Dent Traumatol* 2007;23:278-86.



112. Qian J, Jiayuan W, Wenkai J, et al. Basic fibroblastic growth factor affects the osteogenic differentiation of dental pulp stem cells in a treatment-dependent manner. *Int Endod J* 2015;48:690-700.
113. Liu CH, Huang TH, Hung CJ, Lai WY, Kao CT, Shie MY. The synergistic effects of fibroblast growth factor-2 and mineral trioxide aggregate on an osteogenic accelerator in vitro. *Int Endod J* 2014;47:843-53.
114. Humbel RE. Insulin-like growth factors I and II. *Eur J Biochem* 1990;190:445-62.
115. Joseph BK, Savage NW, Young WG, Gupta GS, Breier BH, Waters MJ. Expression and regulation of insulin-like growth factor-I in the rat incisor. *Growth Factors* 1993;8:267-75.
116. Onishi T, Kinoshita S, Shintani S, Sobue S, Ooshima T. Stimulation of proliferation and differentiation of dog dental pulp cells in serum-free culture medium by insulin-like growth factor. *Arch Oral Biol* 1999;44:361-71.
117. Caviedes-Bucheli J, Canales-Sanchez P, Castrillon-Sarria N, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 and proliferating cell nuclear antigen in human pulp cells of teeth with complete and incomplete root development. *Int Endod J* 2009;42:686-93.
118. Caviedes-Bucheli J, Angel-Londono P, Diaz-Perez A, et al. Variation in the expression of insulin-like growth factor-1 in human pulp tissue according to the root-development stage. *J Endod* 2007; 33:1293-1295.
119. Caviedes-Bucheli J, Munoz HR, Rodriguez CE, Lorenzana TC, Moreno GC, Lombana N. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in human pulp tissue. *J Endod* 2004;30:767-9.
120. Nagata JY, Soares AJ, Souza-Filho FJ, et al. Microbial evaluation of traumatized teeth treated with triple antibiotic paste or calcium hydroxide with 2% chlorhexidine gel in pulp revascularization. *J Endod* 2014;40:778-783.
121. Cantekin K, Herdem G. Dental travmaya uğramış genç daimi keser dişlere rejeneratif endodontik tedavi uygulaması: iki olgu raporu. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg* 2014;2: 274-7.
122. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics* 2013;28:2-23.

#### **Yazışma Adresi**

Dt. Halise Filiz KABAKCI,  
Kırıkkale Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Endodonti Anabilim Dalı,  
Kurtuluş Mahallesi 692. Sokak No:31  
Merkez, Kırıkkale, Türkiye  
Telf: 0(318) 2244927-0505 6708156  
e-mail: halisefiliz@gmail.com

