

## DERLEME

### BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN PERIODONTAL YARA İYİLEŞMESİ VE REJENERASYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### THE EVALUATION OF THE EFFECTS OF GROWTH FACTORS ON PERIODONTAL REGENERATION AND PERIODONTAL WOUND HEALING

GÜLAY TÜTER\*

#### ÖZET

Polipeptid büyüme ve farklılaşma faktörleri yara iyileşmesi olaylarının düzenlenmesi ve stimülasyonunda önemli rolü bulunan biyolojik bir mediatörler grubudur. Bu makalede; büyüme faktörlerinin biyolojik fonksiyonları, periodontal yara iyileşmesi ve rejenerasyondaki rolleri yapılan çalışmalardan da örnekler verilerek değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler :** Büyüme faktörleri, periodontal yara iyileşmesi, periodontal rejenerasyon

#### SUMMARY

Polypeptide growth and differentiation factors are a class of biological mediators which have been shown to play a critical role in the stimulation and regulation of the wound healing process. It had been evaluated the role of growth factors on the periodontal wound healing, periodontal regeneration and the biological functions of growth factors in this paper. At the same time it had been presented previous in vivo and in vitro studies.

**Key words :** Growth factors, periodontal wound healing, periodontal regeneration

\* Dr. Dt. GÜ Dişhekimliği Fakültesi / Periodontoloji Anabilim Dalı

## GİRİŞ

Polipeptid büyüme faktörleri; hücre proliferasyonu, kemotaksi, matris sentezi, hücre farklılaşması gibi biyolojik olaylarda hücre davranışını düzenleyen mediatörlerdir<sup>1,2,3,4</sup>. Bu özellikleri sayesinde yara iyileşmesi ve dokuların rejenerasyonunda önemli fonksiyonları bulunmaktadır<sup>5,6,7,8,9,10</sup>. Büyüme faktörlerinin etki mekanizmaları bazı hormonlarla benzerlik taşımakta; bu mekanizma spesifik hücre yüzey reseptörlerine büyüme faktörünün bağlanması ve buradan hücre çekirdeğine stimülasyon gönderilmesi yoluyla gerçekleşmektedir<sup>11</sup>.

Aşağıda son yıllarda üzerinde çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma yapılan büyüme faktörlerinin biyolojik özellikleri ve fonksiyonları yer almaktadır.

## Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF) polipeptid ailesinden olup; endotelial hücreler ve fibroblast, osteoblast, kondrosit, düz kas hücreleri ve iskeletsel myoblastları içeren mezenşimal hücreler için potansiyel mitojen ve kemoatraktandır<sup>12</sup>. FGF'lerin, asidik (aFGF) ve bazik (bFGF) olmak üzere iki formu mevcuttur. Her iki faktörde başlangıçta nöral dokulardan izole edilmiş ancak daha sonra farklı dokularda da bulunmuştur. aFGF ve bFGF'nin benzer biyolojik aktivite spektrumu vardır ve amino asit zincirinde %55 benzerlik gösterir<sup>13</sup>. In vitro ortamda bazik formu asidik formundan 30 ila 100 kat daha etkilidir<sup>14</sup>. aFGF; göz kaynaklı büyüme faktörü ve beyin kaynaklı büyüme faktörü ile benzerlik gösterir<sup>15</sup>. bFGF ise göz kaynaklı büyüme faktörü ve kondrosarkoma kaynaklı büyüme faktörü ile benzerlik gösterir. bFGF'nin peri-

odontal ligament (PLF) aktivitesi veya sementogenozis üzerine etkisini doğrulandıran çalışmalar sınırlıdır. Ancak son çalışmalar bFGF'nin PI F'ler için potansiyel komotaktik ve mitojenik olduğunu göstermiştir<sup>11</sup>.

#### *Platelele Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)*

PDGF iyi karakterize edilmiş düzenleyici bir proteindir<sup>2</sup>. PDGF lerin orijinal kaynağı platelelerin alfa granülleridir. Fakat çeşitli hücrelerden, monosit, fibroblast, endotelial hücreler, kemik matrisi ile makrolaj içeren dokulardan da izole edilmişlerdir<sup>16</sup>. PDGF mezenşimal orijini fibroblastları, düz kas ve kemik hücreleri gibi hücreleri stimüle eder<sup>24,25</sup>. PDGF diğer büyüme faktörleri ile sinerjistik etki gösterir. PDGF aynı zamanda belirli hücreleri stimüle ederek bu hücrelerin kendi büyüme faktörlerini oluşturmasını sağlar<sup>26,27</sup>.

#### *İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)*

IGF'leri tek-zincirli serum proteinleri ailesinden olup, proinsülin ile %49 benzerlik gösterir. IGF-I ve IGF-II bu gruptan iyi tanımlanmış 2 polipeptiddir. Her iki büyüme faktörü birbiri ile %62 benzerlik gösterir<sup>2</sup>, birden fazla dokuda sentezlenirler. (karaciğer, düz kas, ve plasenta gibi) Plazmada kompleks halde spesifik bağlanma proteini olarak yer alırlar. Genel olarak, IGF'leri insüline benzer aktivite spektrumuna sahiptir. Bu durum aminoasit zincirindeki benzerlik ton ve IGF'leri ile insülin arasındaki benzer yapısal reseptörlere kaynaklanır<sup>28,29</sup>.

IGF'lerin kemik formasyonunda rol oynadıkları tespit edilmiştir. IGF-I osteoblastlarda DNA sentezini artırır ve organ kültüründe kemik matris formasyonunu stimüle eder<sup>3</sup>. Hem IGF-I hem de IGF-II kemikle bulunmaktadır ancak kemik matrisinde en çok bulunan büyüme faktörü IGF-I dir<sup>3</sup>.

#### *Transforming Büyüme Faktörü (TGF)*

TGF'ler yapısal ve fonksiyonel olarak bağlantılı olmayan bir aileden olup normal ve neoplastik dokulardan izole edilmişlerdir<sup>30</sup>. Bu gruptan, en iyi karakterize edilmiş polipeptidler IGF- $\alpha$  ve IGF- $\beta$ 'dir.

TGF $\alpha$ , Epidermal büyüme faktörü (EGF) ile %42 benzerlik gösterir, epitelyal ve endotelial hücreleri stimüle eder. IGF- $\beta$ 'nin üç tanımlanmış formu vardır; IGF- $\beta$ 1, IGF- $\beta$ 2, TGF $\beta$ 3' dür. TGF $\beta$ 1 ve TGF $\beta$ 2 birbiriyle yaklaşık %71 benzerlik gösterir. TGF $\beta$  birçok doku tarafından sentezlenir fakat kemik ve plateleller majör kaynaklardır. IGF- $\beta$  hücre replikasyonunun ve farklılaşmasının majör regülatörüdür. TGF $\beta$  bifonksiyonel olduğu için hücre büyümesini stimüle veya inhibe edebilir. Bununla birlikte IGF- $\beta$  muhtemelen hücrenin cevabı değiştirerek veya indükleyerek PDGF, TGF $\alpha$ , EGF, FGF gibi diğer büyüme faktörlerini modüle edebilir<sup>3</sup>.

IGF- $\beta$  epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe, mezenşimal hücreleri ise stimüle eder<sup>31</sup>. TGF $\beta$  bütün kültür sistemlerinde fibroblast komotaksisi ve proliferasyonunu stimüle eder ayrıca ekstrasellüler matris üretimini de indükler. İn vitro kültür ortamında osteoblast proliferasyonu üzerinde inhibitör ve stimülatör etki gösterir<sup>32</sup>.

#### *Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)*

EGF geniş aktivite spektrumu olan bir polipeptittir. EGF ve TGF $\alpha$  yapısal olarak benzer özellikler gösterirler. EGF'nin majör kaynakları tükrük bezleri ve idrardır. Bunlarla birlikte brunner bezleri ve plateletlerden de elde edilir.

İN vitro ortamda EGF, epitelyal, endotelial ve mezodermal orijini hücrelerin DNA sentezi ve hücre büyümesini stimüle eder<sup>33,34</sup>. EGF aynı zamanda prostaglandin üretimini stimüle ederken kültür ortamında da kemik rezorpsiyonunu indükler<sup>35</sup>.

#### *Soment Kaynaklı Büyüme Faktörü (CGF)*

CGF, yeni karakterize edilmiş bir büyüme faktörü olup sadece sementte bulunur<sup>36</sup>. Bu büyüme faktörü periodontal ligament fibroblastları (PLF) ve dişeti fibroblastları (GF) için mitojeniktir. CGF'nin dentin matrisine komşu yapılarıdaki öncü hücrelerin büyüme ve migrasyonunu stimüle ettiği ve sementoblastlara dönüşümünde yer aldığı iddia edilmiştir<sup>37</sup>. CGF'nin PI F'lerdeki kollajen sentezine etkisi bildirilmemiştir. Ancak CGF'nin insan akciğer fibroblastlarında

PDGF-AB veya BB'den daha fazla kollajen sentezle diği bildirilmiştir<sup>27</sup>.

#### Kemik morfojenik Proteinleri (BMP)

Seçilmiş BMP'lerin PLF mekanizmasına olan etkisi henüz tam olarak incelenmemiştir. Ancak BMP-7 (Osteojenik protein-1 veya OP-1) 200ng/ml düzeyindeki konsantrasyonlarda PLF'ler için mitojenik değildir. OP-1, alkalen fosfatase aktivitesini doz ve zaman bağımlı olarak stimüle eder, böylece PLF lenolipini değiştirir. Son çalışmalarda BMP 2 ve 12, köllüre edilmiş PLF'lerde mitojenik bir cevap yaralamamıştır<sup>28</sup>.

BMP'ler yapısal olarak TGF- $\beta$  1 ile aynı familyadandır ve BMP 2 ve 12 kendi başına endokondral kemik formasyonunu başlatır. BMP'ler kemikte baskın olan faktörlerdir. Osteoblastlarında dahil olduğu çeşitli hücre tipleri tarafından üretilirler<sup>28</sup>.

#### Paratiroid Hormon İlişkili Protein (PTHrP)

PTHrP, polipeptit büyüme faktörlerindedir ve keratinositler, aktive lenfositler ve osteoblastların da dahil olduğu çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Paratiroid hormonuna benzer bir şekilde, PTHrP kemik rezorpsiyonunu stimüle eder ve kemikte potansiyel anabolik ajan olarak işlev görür<sup>28</sup>.

#### Büyüme Faktörlerinin Periodontal Yara İyileşmesi Açısından Değerlendirilmesi

Yara iyileşmesi, üzerinde birçok faktörün etkisinin söz konusu olduğu biyolojik bir olaylar dizisidir. Bu olayın çeşitli evrelerinde büyüme faktörleri devreye girerek olayın akışı üzerinde etkin rol oynamaktadır.

Yaralanmayı takiben yara bölgesinde aktive olmuş plateletlerden PDGF, TGF- $\beta$ , EGF salgılanmaktadır<sup>12</sup>. Plazma eksudası IGF için önemli bir kaynak teşkil etmektedir<sup>12</sup>. Yara bölgesindeki hücrelerde yaralanmadan sonraki birkaç saat içinde IGF-I, PDGF, TGF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  salgılanmaktadır<sup>12</sup>. Doku yaralanmasının ardından gelişen kemolaksi ile birlikte makrofajlarda bölgeye infiltre olurlar. Makrofajların yara

bölgesindeki nekrotik artıkları yoketme rollerinin yanında PDGF, TGF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörlerini salgılama fonksiyonları mevcuttur<sup>12</sup>. Bunlara ek olarak kemik ve sement de yüksek konsantrasyonlarda IGF-I,II, TGF- $\beta$  ve PDGF içerir ve yara bölgesine bunları salgırlar. BMP'ler gibi osteoindüktif faktörlerin de herhangi bir fraktürün onarımı sırasında ve embriyolojik gelişim döneminde kemikten salgılandığı bilinmektedir<sup>12</sup>. Yara iyileşmesi ile ilgili hayvan modellerinde EGF, TGF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ , PDGF, IGF ve bFGF nin yumuşak doku yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur<sup>10,47,34,51</sup>. Yara bölgesinde büyüme faktörleri; fibroblastların, epitelial hücrelerin proliferasyonunu, yeni damar oluşumunu, kolajen sentezini ve ekstra selüler matriks sentezini artırarak yara iyileşmesi üzerinde önemli rol oynarlar<sup>10,47,34</sup>. Bundan dolayı periodontitis tedavisinde büyüme faktörü uygulamasıyla bütün atışman yapılarının rejenerasyon kapasitesi artırılarak normal yara iyileşmesi cevabının artırılabilirliği düşünülmektedir. Aşağıda yara iyileşmesi üzerinde önemli rolü olan büyüme faktörlerinin yapılmış çalışmalardan da örnekler sunularak bir değerlendirmesi yapılmıştır.

#### FGF

FGF'nin mezodermal hücreler, özellikle de fibroblastlar ve osteoblastlar üzerindeki kemotaktik ve mitojenik etkilerine ek olarak, yeni kan damarı formasyonu üzerindeki stimülatör etkileri FGF'nin periodontal yara iyileşmesi ve rejenerasyon üzerindeki önemli rollerini göstermektedir<sup>8</sup>.

Bu konuda yapılmış in vitro çalışmalarda bFGF'nin dentin yüzeylerinde insan endotelial ve periodontal ligament hücre migrasyonu ve proliferasyonunu stimüle ettiği ve bFGF ile fibronektin birleşiminin periodontal ligament hücre kemotaksisini artırdığı gösterilmiştir<sup>22,25</sup>. Ayrıca bFGF'nin dentine bağlandığı ve bu bağlanmanın dentinin daha önceden tetrasiklin HCl veya sitrik asitle muamele edildiğinde daha da arttığı rapor edilmiştir<sup>25</sup>.

#### PDGF

PDGF'nin periodontal hücre proliferasyonu, mig-

rasyonu üzerindeki güçlü stimülatör etkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. In vivo çalışmalarda PDGF'nin yara iyileşmesi üzerindeki rolünü desteklemektedir. Bir çalışmada paslanmaz çelik ağ bölmeler, ratlara subkutan olarak implante edilmiştir. PDGF'nin 50 ng/ml konsantrasyonda bölgeye uygulanması sonucunda, bağ doku hücrelerinin hızlı migrasyonu, DNA sentezi ve kolajon birikiminde belirgin bir artış saptanmıştır<sup>18</sup>.

Yine bir grup araştırmacı PDGF yanında bFGF ve TGF-β'nin de implante edilmiş bölmeler üzerindeki hücre miktarında 2-3 kat artış oluşturduğunu rapor etmişlerdir<sup>19</sup>.

Başka bir çalışmada diabetik ratlardaki yaralara PDGF uygulaması ile artmış fibroblast migrasyonu ve kapiller formasyonu saptanmış, ilaveten yara kapanması da kontrol grubu ile kıyaslandığında çok daha hızlı olmuştur<sup>20</sup>.

Lynch ve grubu<sup>21</sup> beagle köpeklerinde doğal olarak oluşturulmuş periodontal defektlerde 1µg/ml PDGF ve IGF-I kombinasyonunu bir jel şeklinde flap operasyonu sırasında uygulamışlardır. Cerrahiden 2 hafta sonra yapılan histolojik incelemede kontrol bölgesinde yeni sement ve kemik formasyonu olmaksızın uzun birleşim epiteli ile karakterize bir iyileşme gözlenirken, faktörlerin uygulandığı bölgede belirgin bir sement depolanması ve kemik formasyonu ile karakterize bir iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmalar PDGF ve IGF'nin periodontal yara iyileşmesinde ve rejenerasyondaki rolünü desteklemektedir.

### IGF

IGF'ler serumdaki ve diğer ekstraselüler sıvıdaki spesifik bağlanma proteinlerine bağlanırlar. Bu bağlanma proteinleri arginin-glisin-aspartik asit hücre adezyon zinciri içermektedir. Bu zincire BP28 adı verilmektedir. BP28'e bağlanan IGF bu nedenle hücre alışmanında fizyolojik bir rol oynamaktadır<sup>22</sup>.

PDGF ve IGF I in çeşitli kültür sistemlerinde hücre proliferasyonu, proteoglikan sentezi ve kolajon sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir<sup>23</sup>. Yine bu kombinasyonla yapılan çalışmalarda yara iyileşmesini hızlandıran rolleri olduğu rapor edilmiştir.

Lynch ve grubu<sup>2</sup> IGF-I'in diğer büyüme faktörleri ile birlikte sinerjik bir etki göstererek epidermal ve bağ doku yara iyileşmesini arttırdığını belirtmişlerdir. IGF-I ve PDGF kombinasyonunun domuzlardaki deri yaralarında epidermal kalınlıkta %95 artış ve yeni oluşan bağ doku kalınlığında da 2 kat artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı grup bu kombinasyonun implantlar etrafındaki periodontal rejenerasyonu ve kemik formasyonunu arttırdığını belirtmişlerdir<sup>24</sup>.

### EGF

EGF; epitelial, endotelial ve mezodermal orijinli hücrelerde DNA sentezini stimüle etmektedir<sup>25</sup>. Yara iyileşmesinde re-epitelizasyonu artırarak önemli fonksiyon görmektedir.

Hayvan modellerinde EGF'nin subkutan olarak implante edilmesiyle fibroblast proliferasyonu ve angiogenesi stimüle ettiği belirtilmiştir<sup>26</sup>.

### TGF

Tok başına yada kombine olarak PDGF-BB ile kullanıldığında özellikle periodontal ligament fibroblastlarının proliferatif aktivasyonunu düşeti fibroblastlarından daha fazla miktarda stimüle ettiği gösterilmiştir. TGF β'nin epitelial hücre proliferasyonunu inhibe ettiği de rapor edilmiştir. TGF protein ve kolajon sentezini de belirgin şekilde arttırmaktadır<sup>27</sup>.

### Büyüme ve Değişim Faktörlerinin Kemik ve Sement Rejenerasyonu Üzerine Etkileri

Büyüme faktörleri pek çok hücre fonksiyonunun koordinasyonunu gerçekleştirilen güçlü biyoaktif moleküllerdir<sup>28</sup>. Kemik matriksi üzerinde bulunurlar ve kemik oluşumundan rezorpsiyona kadar çeşitli olaylara eşlik ederler. Polipeptid büyüme faktörlerinin kemik oluşumu üzerine etkileri, çok sayıda in vitro ve in vivo modelde incelenmiştir<sup>29</sup>. Fakat alveolar kemik üzerindeki etkileşim ve mekanizma hakkında çok sınırlı bilgi vardır. Sement matriksinde çok sayıda büyüme faktörünün etkisi olduğu saptanmasına rağmen, sementogenezdeki spesifik rolleri tam olarak açıklanamamıştır<sup>30</sup>.

### Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörleri (PDGF)

Kemik kültürlerinde PDGF, kolajen ve non-kolajen protein sentezine olduğu kadar DNA sentez ve kemotaksisine de stimulatif etki eder<sup>26</sup>. Osteoblasta benzer hücre kültürlerinde alkalen fosfataz aktivitesi ve osteokalsin PDGF tarafından sınırlanır<sup>27</sup>. In-vivo olarak PDGF, demineralize kemik matrisinden indüklenen kırıkta ve kemik oluşumunu arttırmıştır<sup>28</sup>. Yapılan bir çalışmada kolajen bir taşıyıcı içindeki PDGF-BB cerrahi olarak oluşturulmuş tibial defektler içinde kemik oluşumunu stimüle etmişlerdir<sup>29</sup>.

### Transforming Büyüme Faktörü (TGF)

TGF  $\beta$ 1'in etkileri çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi; kemik hücre kaynağı, uygulanan doz ve çevre faktörlerine bağımlı olarak bulunmuştur. Osteoblast proliferasyonunda stimülasyon veya inhibisyon meydana getirdiği gözlenmiştir<sup>30</sup>. TGF  $\beta$ 1; tip1 kolajen, fibronektin ve osteonektin biosentezini olduğu kadar kemik matris depozisyonu ve kemotaksisini stimüle eder<sup>31</sup>. Aynı zamanda IGF- $\beta$ 1; metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) ve plasminojen aktivator inhibitörü (PAI) sentezini artırarak metalloproteinaz ve plasminojen aktıvalör sentezini azaltır. Bu etkiye bağlı olarak konnaktif doku matrisi yıkımı azalır. Aynı zamanda osteoklast benzeri hücrelerin oluşumunu azaltır, fakat prostoglandine bağlı bir mekanizma ile kemik rezorpsiyonunu artırır<sup>32</sup>. Uzun kemiklerde tekrarlanan IGF- $\beta$ 1 enjeksiyonlarından sonra, enkondral kemikleşme ile kemik dokusuna dönüşecek kırıkta dokusu oluşumu elde edilmiştir<sup>33</sup>. Bu nodonlarla, kemik matris formasyonu ve rezorpsiyonu üzerinde ki pleiotrophic etkileri ve kemikteki rölatif yığılımı nedeni ile, TGF  $\beta$ 1 kemik dokusundaki rezorpsiyon ve formasyon olaylarında çelik edici bir faktör olarak kabul edilmelidir<sup>34</sup>.

### Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

Asidik ve bazik FGF (a FGF ve bFGF) kemik matrisinde bulunur. Her iki formu da DNA sentezi ve hücre replikasyonunu stimüle eder. Fakat FGF'lerin olgun osteoblastlar üzerinde direkt stimüle edici etkileri yoktur ve alkalen fosfat aktivitesini azaltırlar. FGF'ler belirgin olarak angiogenezi artırır ve ke-

mik içindeki vasküler yapılanma için önemlidirler<sup>35</sup>.

### İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri (IGF-I ve IGF II)

IGF-I ve IGF II kemikte yüksek oranlarda bulunurlar. Kemik matrisi içinde IGF-II en fazla rastlanan büyüme faktörüdür<sup>36</sup>. IGF I osteoblastlar tarafından üretilir ve hücreler proliferasyon, farklılaşma ve Tip I kolajen biosentezini artırarak kemik oluşumunu stimüle eder<sup>37</sup>. Kemik içinde IGF-I'in osteoblastlarca üretildiği ve otokrin bir şekilde kemik oluşumunu regüle ettiği gözlenmiştir<sup>38</sup>. Aynı zamanda osteoklastik hücrelerin sayısını artırır<sup>39</sup>. Rat diş yüzeyine IGF-I uygulanmasının reimplantasyon sonrası 8 gün içinde sementogenezi artırdığı gözlenmiştir<sup>40</sup>. Fakat köpeklerde doğal periodontal lezyonlara IGF-I uygulanmasının çok sınırlı bir sement ve kemik oluşumu sağladığı rapor edilmiştir<sup>41</sup>.

IGF-II'nin etkileri de IGF-I'e benzerdir. Fakat yapılan çeşitli çalışma sonuçlarına göre kemik oluşumu açısından IGF-I kadar etkili olmadığı söylenebilir. In vitro olarak osteoblast kemotaksisi oluşturma açısından IGF-II'nin IGF-I'e benzer etkileri olduğu gösterilmektedir<sup>42</sup>.

IGF'lerle diğer büyüme faktörlerinin çeşitli kombinasyonları in vitro ve in vivo olarak çeşitli araştırmalar ile ortaya konulmuştur. Calvarial organ kültürlerinde IGF-I'in, IGF- $\beta$ 1 veya PDGF ile kombinasyonu bunların tek tek etkilerinden daha fazla kemik matris apozisyonu artışı meydana getirmiştir. IGF-I'in; bFGF, PDGF veya TGF- $\beta$ 1 ile kombinasyon olarak kullanımının kültüre edilmiş kemik hücrelerinde osteoblast mitogenezi daha fazla artırdığı gözlenmiştir<sup>43</sup>. Yetişkin insan osteoblast kültürlerinde maksimal proliferasyon IGF-I, PDGF, IGF- $\beta$ 1 ve EGF karışımının kullanılması ile gözlenmiştir. Bir tibial osteotomi defekt model sisteminde IGF-II'nin TGF  $\beta$ 1 ile birlikte uygulanması sonucu bireysel faktörlerin meydana getirebileceği pozitif etkinin üzerinde kemik dokusu oluşumu elde edilmiştir<sup>44</sup>. Görüldüğü gibi çok sayıda çalışmada IGF-I ve IGF II'nin diğer büyüme faktörleri ile kombinasyonlarının osseöz yara iyileşme prosesine yön verebileceği sonucuna varılmıştır.

### Paratiroid Hormona İlişkili Protein (PTHrP)

PTHrP; keralinosillerin, aktive lenfositlerin ve astoblastların dahil olduğu çok sayıda hücre tipi tarafından üretilen bir polipeptid büyüme faktörüdür. Paratiroid hormona benzer olarak, PTHrP kemik rezorpsiyonunu artırır ve kemikte potent bir anabolik ajan olarak rol oynar<sup>28</sup>.

### Kemik Morfojenik Proteinleri (BMP)

BMP'ler TGF- $\beta$ 1 ailesinin yapısal olarak benzer elemanlarıdır<sup>29</sup>. BMP'ler yeni kemik formasyonunu indüklerken, IGF- $\beta$ 1 veya PDGF gibi büyüme faktörleri buna yol açmazlar. Genel olarak BMP'ler olgunlaşmış osteoprogenitör hücreler üzerine etki yapmadan, farklılaşmamış önkü kemik hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu stimüle ederler. BMP'lerin ana etkileri farklılaşmamış hücrelerin kıkırdak ve kemik oluşturunca hücrelere dönüşmelerini sağlamaktır<sup>30</sup>. BMP'ler kemikle yüksek oranda bulunurlar ve osteoblastlarında dahil olduğu çok sayıda hücre tipi tarafından üretilirler. Dişhökimliği'nde farklı eridikasyonlarda kullanım alanı bulan kemik allograft materyallerinin, BMP -2, 4 ve 7 gibi değişik BMP seviyeleri içerdikleri gözlenmiştir<sup>31</sup>. Piyasaya sürülen allograft bağımlı proteinlerin in vivo olarak hücreler üzerinde etkileri olduğu saptanmıştır. BMP benzeri moleküller aynı zamanda dentinde de bulunurlar ve in vivo olarak reparatif dentin oluşturdıkları saptanmıştır<sup>32</sup>. BMP benzeri proteinlerdeki bir yetersizlik kemik hücre farklılaşmasını geciktirir ve fraktür iyileşmesindeki başarısızlıklarla ilişkili olabilir. Rekombinant BMP'lerin segmental uzun kemik osteotomilerinde ve kalvarial defektilerde birleşmeyi hızlandırdıkları gösterilmiştir.

### Sonuç olarak BMP'lerin kemik üzerindeki etkileri;

- 1- Farklılaşmamış mezenseşimal hücreler ve osteoblast precursorlar için mitojen olarak hareket etmek,
- 2- Osteoblast fenotip expressionunu arttırmak,
- 3- Mezenseşimal hücreler ve monositler üzerinde kimyasal bağlantı faktörü olarak rol alıp ekstraselüler matris tip IV kolajene bağlanmak olarak sıralanabilir<sup>33</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Antoniadou HN, Galanopoulos I, Neville-Golden J, Kiristy CP, Lynch SE. Expression of growth factor and receptor mRNAs in skin epithelial cells following acute cutaneous injury. *Am J Pathol* 142:1099-110, 1993.
2. Baird A, Lech E, Gospodarowicz D, Gullerlin R. Retina and eye derived endothelial cell growth factors: partial molecular characterization and identity with acidic and basic fibroblast growth factors. *Biochem* 24:7855-7860, 1985.
3. Bartold PM, Raben A. Growth factor modulation of fibroblasts in stimulated wound healing. *J Periodont Res* 31:205-216, 1996.
4. Bonewald LH, Mundy GR. Role of transforming growth factor beta in bone remodeling. *Clin Orthop* 250:261-276, 1990.
5. Callesse HC, Quinones CR. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology* 2000 1:69-79, 1993.
6. Canalis E. Effect of insulin like growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 66:709-719, 1980.
7. Canalis E, McCharty I, Centralia M. Isolation and characterization of insulin like growth factor I from cultures of fetal rat calvarias. *Endocrinology* 122:22-27, 1988.
8. Chernauskas SD, Jacobs S, Van Wyk JJ. Structural similarities between human receptors for somatomedin C and insulin: analysis by affinity labeling. *Biochem* 20:7345-7350, 1981.
9. Cochran DL, Rouse CA, Lynch SE, Graves DT. Effects of platelet derived growth factor isoforms on calcium release from neonatal mouse calvaria. *Bone* 14:53-58, 1993.
10. Davidson JM, Klasqsbun M, Hill KF. Accelerated wound repair, cell proliferation and collagen accumulation are produced by a cartilage-derived growth factor. *J Cell Biol* 100:1219-1227, 1985.
11. Garrett Review. Periodontal regeneration around natural teeth. *Annals of Periodontology* 1:324-331, 1996.
12. Giannobile WV, Whelan SW, Lynch SE. Synergistic effects of insulin-like growth factor I with other growth factors on bone formation in vitro. *J Dent Res* 73:206, 1994.
13. Giannobile W V. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone* 19:23-37, 1996.
14. Giannobile W V, Ryan S, Shih M, Su DL, Kaplan PL, Chan TCK. Recombinant human osteogenic protein-1 (OP-1) stimulates periodontal wound healing in class III furcation defects. *J Periodontol* 69:129-137, 1998.

15. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MI, Ross RR. PDGF and TGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol* 136:1235-1246,1990.
16. Grotendorst GR, Martin GR, Pencov D, Sodek I, Harvey AK. Stimulation of granulation tissue formation by PDGF in normal and diabetic rats. *J Clin Invest* 76:2323-2329,1986.
17. Hansson HA, Jennische E, Skottner A. Regenerating endothelial cells express IGF-I immunoreactivity after arterial injury. *Cell Tissue Res* 250:499-505,1997.
18. Hauschka PC, Mavroukakis AE, Lafrentz MD, Dolman SC, Klausghnan m. Growth factors in bone matrix. *J Biol Chem* 261:12665-12674,1986.
19. Hokiohimo K. Stage specific expression of decaplegic Vg related genes 2,4 and 6 during human tooth morphogenesis. *J Dent Res* 73:590-597, 1994.
20. Hook JM, Centrella M, Canalis L. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and replication. *Endocrinology* 122:254-260,1988.
21. Joyce MC, Roberts AD, Sporn MB. TGF beta and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur. *J Cell Biol* 110:2195-2207,1990.
22. Keski-Oja J, Leif FR, Lyons RM, Coffey RJ, Moses HM. TGFs and control of neoplastic cell growth. *J Cell Biochem* 33:95-107,1987.
23. King GN, King N, Hughes I J. Effect of two delivery systems for recombinant human bone morphogenetic protein-2 on periodontal regeneration in vivo. *J Periodont Res* 33:226-236, 1998.
24. Lynch SE, Williams RC, Polson AM. A combination of PDGF and IGFs enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 16:545-548,1989.
25. Lynch SE, Colvin TB, Antoniadou IIN. Growth factors in wound healing-Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *J Clin Invest* 84:640-646,1989.
26. Lynch SE, Williams RC, Polson AM. Effect of IGF on periodontal regeneration. *J Dent Res* 68:394-,1989.
27. Lynch SL, Castilla GR, Williams RC, Kintzy CP, Howell H, Reddy MS, Antoniadou IIN. The effects of short term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J Periodontol* 62:450-467, 1991.
28. Massague J, Czech MP. The subunit structures of two distinct receptors for IGFs I and II and their relationship to the insulin receptor. *J Biol Chem* 257:5038-5045,1982.
29. Matsuda N, Iin WI, Kumar NM, Chu ML, Genco TJ. Mitogenic, chemotactic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol* 63:515-525,1992.
30. McCharty TL, Centrella M, Canalis F. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of IGF I in osteoblast enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 124:1217-1253,1989.
31. Miki Y, Narayanan AS, Page HC. Mitogenic activity of cementum components to gingival fibroblasts. *J Dent Res* 66:1399-1403,1987.
32. Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N. IGF-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology* 131:1075-1080,1992.
33. Mohammed S, Pack AHC, Kardos LB. The effect of transforming growth factor beta one on wound healing, with or without barrier membranes, in a class II furcation defect in sheep. *J Periodont Res* 33:335-344, 1990.
34. Mustoe JA, Pierce GH, Thomason A, Gramates P, Sporn MB, Deuel TF. Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by TGF beta. *Science* 237:1333-1336,1990.
35. Nakashima M. The induction of reparative dentine in amputated dental pulp of the dog by BMP. *Arch Oral Biol* 35:493-497,1990.
36. Narayanan SA, Yunemura K. Purification and characterization of a novel growth factor from cementum. *J Periodont Res* 28:563-565,1990.
37. Nash TJ, Howlett CR, Martin C, Steele J, Johnson KA. Effect of PDGF on tibial osteotomies in rabbits. *Bone* 15:203-208,1994.
38. Nyugen AM, Tran M, Oates T. Mitogenic responses of human PDL cells to tissue growth factors. *J Dent Res* 74:251, 1995.
39. O'Neal TB, Sauk JJ, Somerman MJ. Biological requirements for material integration. *J Oral Implantology* 18:243-255, 1992.
40. Oxford CL, Nguyen KTH, Alford CL, Tanaka Y, Humphreys-Rehor MG. Elevated salivary EGF levels stimulated by periodontal surgery. *J Periodontol* 69:479-484, 1990.
41. Paralkar RM, Nandedkar KN, Pointer HH. Interaction of osteogenin, a heparin binding BMP with type IV collagen. *J Biol Chem* 265:17281-17284,1990.
42. Rappalzo DA, Mark D, Bandu NJ. Wound macrophages express TGF alpha and other growth factors in vivo:Analysis of mRNA phenotyping. *Science* 241:708-712,1988.

43. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human IGF-I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 253:2769-76,1978.
44. Ripamonti U, Reddi AH. Periodontal regeneration-Potential role of BMPs. *J Periodont Res* 29:225-235,1994.
45. Rudherford HB, IrailSmith MD, Ryan MB. Synergistic effects of dexamethazone on PDGF mitogenesis in vitro. *Arch Oral Biol* 37:139-45,1992.
46. Rudherford HB, Waite J, Tucker M. Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenetic protein-1. *Arch Oral Biol* 38:571-576,1993.
47. Schultz GS, White M, Mitchell H. Epithelial wound healing enhanced by IGF-alfa and vaccinia growth factor. *Science* 235:350-352,1987.
48. Shigeyama Y, D'Ermo JA, Stone H, Somerman MJ. Commercially prepared allograft material has biological activity in vitro. *J Periodontol* 66:478-487,1995.
49. Stiles CD. The molecular biology of PDGF. *Cell* 33:653-659,1983.
50. Terranova VP, Wikesjö UME. Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. *J Periodontol* 58:371-380, 1987.
51. Terranova VP, Wikesjö UME. Chemotaxis of cells isolated from periodontal tissues to different biological response modifiers. *Adv Dent Res* 2:215-222, 1988.
52. Terranova VP, Odziemiec C, Tweden KS, Spadone DP. Repopulation of dentin surface by periodontal ligament cells and endothelial cells. Effects of bFGF. *J Periodontol* 60:293-301,1989.
53. Terranova VP, Price RM, Morishita M. Periodontal regeneration: myth or reality? *Int Dent J* 41:287-294, 1991.
54. Thomas KA, Gimenez GG. FGFs:broad spectrum mitogens with potent angiogenic activity. *Trends Biochem Sci* 11:61-66,1986.
55. Tweden KS, Spadone DP, Terranova VP. Neovascularization of surface demineralized dentin. *J Periodontol* 60:460-466,1989.
56. Urist MR. Bone formation by autoinduction. *Science* 150:893-899,1965.
57. Yonemura K, Raines EW, Aho NG. Mitogenic signaling mechanisms of human cementum derived growth factor. *J Biol Chem* 268:26120-26126,1993.
58. Workshop AAP. Position Paper. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *J Periodontol*. 67:545-553, 1996.

#### Yazışma adresi

Dr. Dt. Gülay TÖTER  
GÜ Dişhekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
06510 Emek - Ankara