



PERİODONTAL REJENERASYON VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ PERIODONTAL REGENERATION AND GROWTH FACTORS

Dt. Müge LÜTFİOĞLU*

ÖZET

Periodontal rejeneratif işlemler, inflamasyon nedeniyle yıkıma uğramış dişeti bağ dokusunun rejenerasyonunu, sement formasyonunu, yıkılan kemiğin restorasyonunu ve kök yüzeyine periodontal ataşmanın yeniden oryante olmasını hedefler. Bununla beraber hastalıklı periodonsiyumun önceden belirlenen bir şekilde ve tam rejenerasyonunun sağlanması oldukça zordur. Periodontal rejenerasyon için gerekli olaylar kemik oluşumu, sement oluşumu ve bağ dokusu oluşumu üzerine kuruludur. İn vitro ve in vivo olarak yapılmış çalışmalarla bazı büyüme faktörlerinin periodontal yara iyileşmesinde ve sınırlı da olsa periodontal rejenerasyonda olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle, derlemede periodontal rejenerasyonda önemli rol oynadığı düşünülen büyüme faktörleri irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: periodontal rejenerasyon, büyüme faktörleri, periodontal ligament, fibroblastlar, osteoblastlar

ABSTRACT

Periodontal regenerative procedures aim to achieve regeneration of the gingival connective tissue destroyed by inflammation, formation of cementum, restoration of lost bone and reestablishment of connective tissue fibers into previously diseased root surface. However, predictable and complete regeneration of the diseased periodontium has been difficult to obtain. The sequence of events necessary for periodontal regeneration relies on osteogenesis, cementogenesis and connective tissue formation. Numerous in vitro and in vivo studies have demonstrated that certain growth factors capable to modulate periodontal wound healing and partly periodontal regeneration. In this respect the review focuses on the effects of growth factors that have been thought to play critical role in periodontal regeneration.

Key words: periodontal regeneration, growth factors, periodontal ligament, fibroblasts, osteoblasts.

Periodontitis, inflamasyonla karakterize olan ve diş çevresindeki destekleyici alveoler kemik ve bağ dokusunun kaybı ve patolojik cep oluşumuyla sonuçlanan bir hastalıktır.¹⁻³ Periodontal tedavilerin amacı, hastalıktan etkilenen periodonsiyumun orijinal yapı ve fonksiyonunu geri kazandırmaktır.^{1,3-6} Periodontal yara iyileşmesi ve rejenerasyon oldukça karmaşık bir süreçtir, çünkü yeniden yapılanma olayında çok sayıda hücre (epitel hücreleri, fibroblastlar, osteoblastlar, sementoblastlar, periodontal ligament hücreleri) görev değişimleri oluşur ve bir tarafta kalsifiye, alır.^{2,7-9}

Hastalık nedeniyle yıkıma plajın oluşturduğu zararlı bir mikroflora vardır; lokal pH ve sıcaklık değişimleri oluşur ve bir tarafta kalsifiye damarlanma göstermeyen bir doku olan kök yüzeyi bulunmaktadır. Epitel ve bağ dokusundaki hücrelerin uyumlu çalışması ve bu hücrelerin birbiriyle ve çevresiyle çoklu etkileşimleri iyileşmeyi etkilemektedir.^{2,10} Çoğu zaman iyileşme, bağ dokusunun olgunlaşması, sement ve kemiğin sınırlı rejenerasyonu ve uzun epiteliyal ataşman oluşumuyla gerçekleşir.^{1,2,8}

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı



Herhangi bir dokunun gelişimi veya rejenerasyonu süresince birbirini etkileyen hücre ilişkileri, lokal ve/veya sistemik etkili büyüme faktörleri (hormonlar) ve ekstraselüler matris komponentlerinin etkileşimi söz konusudur.^{1,8,11-14} Rejeneratif tedavi yöntemlerini ve etkinliklerini belirlemede anahtar faktör periodontal dokuların rejenerasyonu için gerekli olan hücre ve moleküler olayları anlayabilmektir. Bu nedenle rejenerasyon için gereken şartların oluşturulmasında doku gelişimi sürecinde etkili mekanizmaları anlamının önemli olduğu fikri savunulmuştur.^{4,12,15-17} Araştırmalar dental folikül hücrelerinin (dental folikül hücreleri, kök ve periodontal ligament gelişiminden önceki dönemde dişi çevreleyen mezenkimal hücrelerdir) uygun bir tetikleyici olduğu zaman osteoblast, sementoblast veya periodontal ligament hücrelerine dönüşebilme kapasitesine sahip olduklarını öne sürmektedir.¹⁸⁻²¹ Bu nedenle periodonsiyumun gelişimi için gerekli olduğu bilinen faktörler ve proteinler aynı zamanda periodontal tamir ve rejene rasyon süresince de etkili olabilirler.²²⁻²⁵ Yara iyileşmesi ve periodontal rejenerasyon sırasında sırasıyla gözlenen hücre bölünmesi ve çoğalması, kemotaksis ve hücre farklılaşması iyileşmenin önemli aşamalarıdır^{9,26} ve gelişim sırasında da aynı olaylar zinciri oluşmaktadır (Şekil-1). Diş

oluşumu sırasında, epitelyal ve mezenkimal hücrelerin farklılaşmasını spesifik büyüme faktörleri ve morfojenlerin tetiklediği artık bilinmektedir.^{5,11,27} Bu nedenle periodontal dokuların gelişimini tetikleyen moleküllerin, periodontal rejenerasyonu düzenlemede etkili olabileceğini düşünmek doğru bir yaklaşımdır. Tüm bunlardan yola çıkarak, derlemede en çok çalışılmış büyüme faktörlerinin rejeneratif tedavilerdeki fonksiyonlarını aydınlatmak amaçlandı.

PERİODONTAL REJENERASYONDA BÜYÜME FAKTÖRLERİ:

Günümüzde çeşitli biyolojik yanıt düzenleyici moleküllerin hücre çoğalmasını, hareketlerini ve atışmanını düzenlediği birçok araştırma ile ortaya konmuştur. Periodontal rejenerasyon için gerekli olan olaylar dizisi birbirinden bağımsız olarak oluşan ama yine de aralarında önemli ilişkiler olan kemik, sement ve bağ doku oluşumunu kapsar.^{9,27,28} Biyodüzenleyiciler, doku fonksiyonlarını yönlendirme yeteneği olan materyaller, proteinler ve faktörlerdir. Dokuya etkisi olması nedeniyle yara iyileşmesini yönlendirebilirler (Tablo 2I). Büyüme faktörleri de bu özellikleri taşımaları nedeniyle biyolojik yanıt düzenleyici moleküller arasında sayılmaktadır.^{1,4,7,8,11,14,27}

Tablo 1. Periodonsiyumun gelişimi ve periodontal rejenerasyonda etkili olan faktörlerin ve olayların karşılaştırılması.

| | GELİŞME | REJENERASYON |
|--------------|--|--|
| OLAYLAR | Göç Bağlanma Çoğalma Farklılaşma Biyosentez | Göç Bağlanma Çoğalma Farklılaşma Biyosentez |
| MEKANİZMALAR | Epitelyal-mezenkimal Etkileşimler Hücre Farklılaşması | Hücre Farklılaşması |
| PROTEİNLER | Büyüme Faktörleri Sitokinler | Büyüme Faktörleri Sitokinler |
| HÜCRELER | Dental Papilla Dental Folikül Epitelyal Kök Kını | PDL Hücreleri Osteoblastlar Sementoblastlar Epitelyal Artıklar Perivasküler Hücreler |

Tablo 2. Büyüme faktörlerinin periodontal ligament, sementoblast ve osteoblast hücrelerine etkisi.²⁷

| Büyüme faktörleri | Göç | | | Çoğalma | | | Farklılaşma | | |
|-------------------|-----|----|-----|---------|-----|------|-------------|----|-----|
| | PDL | SM | OB | PDL | SM | OB | PDL | SM | OB |
| PDBF | ++ | ? | ++ | +++ | +++ | +++ | - | - | - |
| İBF-I | ++ | ? | ++ | + | ++ | + | - | ? | + |
| FBF-β | +++ | ? | +/- | +++ | ? | +++ | - | ? | - |
| TBF-β | + | ? | ++ | ++ | ++ | ++/- | + | - | +/- |
| KMPler | ? | ? | ++ | 0 | - | + | - | + | +++ |

(-) baskılama: (0) etki yok: (+) etki var: (?) etkisi bilinmiyor, PDBF: platet-derived büyüme faktörü, İBF: insülin-benzeri büyüme faktörü, FBF: fibroblast büyüme faktörü, TBF: transforming büyüme faktörü; KMP: kemik morfojenetik protein, PDL: periodontal ligament, SM: sementoblast, OB: osteoblast.

Platelet Derived Büyüme Faktörü (PDBF): İlk açıklanan büyüme faktörlerindedir; orijinal olarak trombositlerden izole edilir⁸ ve primer olarak hücreleri bölünmeye yönlendirir.^{8,29} Dimerik bir moleküldür;



PDBF-A ve PDBF-B gen ürünlerinin homodimer (AA, BB) ve heterodimer (AB) yapılar olmak üzere birkaç alt grubu vardır. ^{1,7,8} PDBF-AB ve PDBF-BB benzer mitoz aktivitesi ve etkinliğe sahiptir fakat PDBF-AA daha değişik bir aktivite spektrumuna sahiptir. Biyolojik aktivite farkının sebebi, iki tip PDBF reseptörünün olmasıdır. ^{1,30,31} PDBF- α reseptörü AA, BB, AB'yi bağlar, PDBF- β reseptörü BB ve AB'yi bağlar. Belirli hücrelerin PDBF'ye yanıt oluşturabilme kapasitesi bu reseptörlerin varlığına ve hücre yüzeylerindeki reseptör sayısına bağlıdır. ³⁰⁻³² Orijinal olarak trombositlerde belirlenmiştir ama degranülasyon trombositleri, monositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, makrofajlar, kemik matriksi, keratinositler gibi farklı hücre tipleri de PDBF üretebilir. ^{1,4,7,8}

PDBF hücre bölünmesini başlatır ama fibroblastik hücre tiplerinin kullanıldığı çalışmalarda PDBF kompetens (yeterlilik) faktör olarak da karakterize edilmiştir. ¹ Kompetens faktör, hücreyi bölünmeye yatkın hale getiren büyüme faktörüdür; İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü (İBF) veya deksametazon gibi progresyon (ilerletici) faktörleri de bölünmeyi indüklemek için sonradan gerekli faktörlerdir. Bu nedenle bazı sistemlerde iki grup büyüme faktörü arasında sinerji olduğu gösterilmiştir. ³³⁻³⁵ Bazı hücre tipleri PDBF'ye, yardımcı bir büyüme faktörü olmadan bölünerek cevap verirler. ³⁶ Bu durumun olası sebebi, progresyon faktörlerinin otokrin olarak üretilmesi ve uyarılması olarak açıklanmıştır. ⁸ PDBF, bazı hücreleri direk uyararak parakrin etki gösterir ama ortama eklenen uygun faktörlerin varlığında sinerjizm oluşabilir. ^{1,8,34,35} Örneğin PDBF'ye yanıt olarak osteoblastlar hücresel çoğalma gösterirler ve herhangi bir büyüme faktörünün olaya ek olarak müdahalesi gerekmez. ³⁶⁻³⁸ Benzer sonuçlar izole edilen periodontal ligament hücrelerinden de elde edilmiştir. ^{8,39}

İnsan osteoblast hücreleri PDBF reseptörlerine sahiptir ve buna karşı yanıt oluşturur. ⁴⁰ PDBF osteoblastların hücre bölünmesini ve kemotaksisini stimule eder. ⁴¹ Sıçanlarda, fibroblastik hücrelerin her iki tip PDBF reseptörüne sahip olduğu belirtilmiştir. ³³ İnsan periodontal ligament hücrelerinin PDBF-AA ve PDBF-BB ye yanıt olarak çoğalma, farklılaşma ve matriks sentezi yaparak yanıt verdiği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. ^{39,42} PDBF periodontal ligamentin fibroblastik hücrelerinin kollajen sentezini artırdığı ^{7,33,35}, periodontal ligament fibroblastlarının çoğal-

malarını ve kemotaksisini de tetiklediği iddia edilmiştir. ^{35,43,44} Mitojenik ve kemotaktik aktiviteleri yoluyla PDBF, bağ doku oluşumunu uyararak yara iyileşmesinde önemli rol oynar. ^{4,34,35,45} Sıçanlarda yapılan dokuların yeniden yapılandırılmasını amaçlayan periodontal çalışmada PDBF taşıyıcısı olarak kullanılan resobe olan membran uygulamasının kafa kemiklerinde oluşturulan defektlerde kemik rejenerasyonunu arttırdığı belirtilmiştir. ⁴⁶ Park ve arkadaşları (1995) beagle köpeklerde sınıf III furkasyon defektlerinde bariyer membranla birlikte PDBF uygulamasının periodontal ligament ve kemik kazancını artırdığını saptamışlardır. ⁴⁷ Zhang ve arkadaşları (2007) invitro olarak koral kompozitle PDBF-B geni kodlayan plazmidi birlikte kullanarak hazırladıkları matrikse periodontal ligament hücreleri ekiminden sonra, atimik farelerin deri altına yerleştirerek, periodontal ligament hücrelerinin rejenerasyon yeteneğini değerlendirmişlerdir. ⁴⁸ PDBF-B geni içeren matrikste periodontal ligament hücrelerinin canlılığını sürdürmesinin yanı sıra boşluk içinde göç ettiği ve 4 hafta içinde damarsal desteğin de düzgün olduğu yeniden yapılanmanın sağlandığı gözlenmiştir ve bu nedenle periodontal rejenerasyonun sağlanabilmesinde iyi bir aday olduğu bildirilmiştir ⁴⁸.

İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü(İBF): İnsülin-benzeri büyüme faktörleri, tek zincirli serum proteinleri ailesindedir. ^{1,7} Çeşitli hücrelerde (osteoblast, fibroblast) hücre çoğalması ve hücre farklılaşmasının önemli düzenleyicileridir. ^{4,37,49,50} Bu aileye ait iki ayrı polipeptid belirlenmiştir: İBF-I ve İBF-II. ¹ İBF-I ve İBF-II, biyokimyasal ve fonksiyonel olarak insüline benzerlik gösteren büyüme faktörleridir. ^{8,51} İBF'ler pek çok doku tarafından sentezlenirler (karaciğer, düz kas, plasenta) ve plazmada spesifik bağlayıcı proteinlerine bağlanarak (İBF Bağlayıcı Proteinler-İBFBP) taşınırlar. ^{1,4,7,52} İBF-I ve İBF-II'nin etkileri in vitro çalışmalarda incelenmiştir ama İBF-II'nin kemik oluşumunu tetikleyici özelliği veya periodontal ligament ve dişeti fibroblast metabolizmalarına önemli bir etkisi tespit edilememiştir. ³³ Bu sebeple araştırmalarda sıklıkla İBF-I kullanılmıştır.

Kemik hücreleri İBF üreten ve bu moleküle yanıt oluşturan hücrelerdir. Kemik, İBF'nin inaktif formları için bir depo görevi görür. ^{4,33,53} Kemik hücre sistemlerinde İBF-I hem pre-osteoblastların proliferasyonu hem de osteoblastların farklılaşmasını uyarır ve



tip I kollajen sentezini sağlar.^{7,49,54-58} Bu nedenle İBF hem kemik sentezleyen hücre sayısını hem de ayrı ayrı her hücre tarafından sentezlenen ekstraselüler matriks miktarını artırır.^{1,8} Cho ve arkadaşları⁵⁹(1991) sıçanlarda yaptıkları araştırmada molar dişlere uygulanan İBF-I'in reimplantasyondan sonra sement oluşumunu tetiklediğini ifade etmişlerdir. Götz ve arkadaşları⁶⁰ (2006) sıçanlarda, aşırı kuvvet uygulaması neticesinde kök ve alveoler kemikte oluşturulan rezorptif alanların erken iyileşme dönemlerini inceledikleri çalışmalarında sementoblastların immün boyama sonuçlarını pozitif olarak tespit etmişler ama tamir sonucu oluşan sementte hiçbir boyanma gözlememişlerdir. Kemik hücrelerine olduğu gibi IGF-I'in periodontal ligament fibroblastlarının hücre bölünmesine de etkisi olduğu^{7,35} ve bu hücreler için güçlü bir kemoatraktan⁷ olduğu bildirilmiştir. Ayrıca PDGF, TBF- β , FBF- β ve İBF-I'in sinerjistik etkileri olduğu ve kemik tamirinde ve periodontal ligament hücrelerinin çoğalması ve bölünmesine bu şekilde daha etkili olduğu in vivo ve in vitro çalışmalarla ifade edilmiştir.^{35,34,57,61-66}

Fibroblast Büyüme Faktörü(FBF): Fibroblast büyüme faktörünün yedi formu olmasına rağmen en iyi ortaya konmuş olan iki tipi vardır: bazik (β -FBF) ve asidik (α -FBF).^{1,4,7} Bu iki fibroblast büyüme faktörü iki farklı gen ürünüdür fakat yapı ve fonksiyon olarak benzerdirler.^{7,8} Fibroblastik hücre tipindeki çoğu hücrenin genel olarak büyümesini başlatması ve devam ettirmesi nedeni ile bu ismi almıştır.⁷ FBF, endotelial ve periodontal ligament hücrelerinin göç etme ve çoğalmasını^{7,8,67,68} ve damar yapımını^{1,7,8} stimüle eder. FBF'nin etkili bir şekilde damar yapımını uyarması kemik için önemli olan damarsal yapılanma yönünden önemlidir.⁶⁹ α -FBF ve β -FBF kemik matriksinde depo edilir.^{70,71} FBF'nin osteoblastik hücrelerin yönlendirilmesinde önemli olduğu⁷⁰ ve kemik oluşumunu arttırdığı, kırık tamirini hızlandırdığı gösterilmiştir.^{72,73} Murakami⁷⁴ (2003) ve arkadaşları beagle köpeklerde, sınıf II furkasyon defektlerinin rejeneratif tedavisinde jelatin taşıyıcıyla birlikte FBF- β uygulanmasının, yeni sement, yeni kemik ve periodontal ligament oluşumunu sağladığını histometrik olarak ortaya koymuşturlar. İn vivo çalışmalarda, deneysel olarak oluşturulmuş kemik defektlerinde FBF- β uygulamasının periodontal rejenerasyon üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir.⁷⁴⁻⁷⁷

Transforming Büyüme Faktörü (TBF): TBF'ler sağlıklı ve neoplastik dokulardan izole edilmiş, birbirleriyle yapısal ve fonksiyonel olarak ilişkili bir ailedir. En iyi karakterize edilmiş iki tipi TBF- α ve TBF- β 'dir. TBF- β birbirine kovalen bağlarla bağlı dimerik bir polipeptiddir ve üç farklı yapısı vardır: TBF- β 1, TBF- β 2, TBF- β 3. TBF- β çok fonksiyonlu bir büyüme faktörüdür⁴ ve pek çok doku tarafından sentezlenebilir fakat kemik ve trombositler ana kaynağıdır.^{4,7,45,78} Yapısal olarak Kemik Morfogenetik Protein'lere benzer ama fonksiyonları oldukça farklıdır.⁸ TBF- β hücre kopyalanmasının ve farklılaşmasının ana düzenleyicisi olarak bilinir.^{1,7} TBF- β kemik hücreleri için kemotaktik etkiye sahiptir.^{33,79-81} Kemik hücrelerine etkisinin hangi şekilde ortaya çıkacağı kaynak kemik hücrelerinin farklılaşma basamağına, uygulanan doza ve lokal çevresel şartlara bağlıdır.^{8,33,79,81,82,83} TBF- β periodontal ligament fibroblastlarının kemotaksisini ve çoğalmasını uyarır^{34,35,39,43} ve ekstraselüler matriks üretimini tetikler.^{7,33,35,66,82} Genellikle matriks üretimini artırır ve bu şekilde fibrozisin artmasına neden olur.^{8,43} Bununla birlikte TBF- β dişeti epitelinde normal şartlarda da üretilen bir molekül olmasının⁸⁴ yanı sıra yara iyileşmesi sırasında epitelial hücre çoğalmasını baskılaması, belirlenen başka bir etkisidir.^{1,83,85,86} Yapılan çalışmalar, bu peptidin etkisinin uyarıcı ya da baskılayıcı olduğu konusunda çelişkilidir.^{33,82,87}

Sementum-derived Büyüme Faktörü (SBF): İlk olarak sementte tespit edilmiştir.^{88,89} SBF, dişeti, periodontal ligament ve deri fibroblastlarının hücre bölünmesini uyarır.^{7,33} Sement, aynı zamanda β -FBF ve diğer bazı zayıf bağlanma gösteren büyüme faktörlerini de içermektedir.⁷ SBF ve diğer büyüme faktörlerinin sementte bulunması, bu maddelerin sementteki mevcut hücrelere ve/veya komşu periodontal ligament, dişeti ve dentindeki hücrelere etki edebileceklerine işaret eder.^{7,90} Bu gözlemler, sementin çevre dokuların devinimini ve metabolizmasını düzenleme potansiyeli olduğuna ve sementin inflamasyon süresince matriksten serbestleşen benzer moleküller için depo alanı olduğuna işaret eder. Bu nedenle SBF ve diğer sement komponentleri, bağ dokusunun oluşumunu ve bu dokuların önceden hastalığa maruz kalmış kök yüzeyine yeniden atışmasının sağlanmasında anahtar rol oynarlar.⁸⁹

Epidermal Büyüme Faktörü (EBF): Epidermal Büyüme Faktörü, keratinositleri uyaran bir büyüme



faktörüdür.⁹¹ EBF, tek zincirli bir proteindir ve ana kaynak ürin ve tükürük bezleridir ama brunner bezlerinden, trombositlerden, beyin-omurilik sıvısı ve tükürük, plazma, ter, semen gibi sıvılardan da izole edilmiştir.^{1,4,7} Diş gelişiminde etkileri olduğu rapor edilmiştir.⁴ EBF, DNA sentezini ve çeşitli hücrelerde (epitel, endotelial ve mezenkimal kökenli) hücre büyümesini uyarır. Bununla beraber, prostoglandin üretimini uyarır ve neonatal fare kafa kemiklerinin kültürlerinde kemik rezorpsiyonunu tetikler.⁷

Kemik Morfogenetik Proteinler (KMP): Kemik Morfogenetik Proteinler, transforming büyüme faktör süperfamilyasındandır.^{4,24,80} KMP moleküllerinin sayısı dokuzu geçmektedir ve KMP 2-7 arası yapısal olarak TGF- β ile ilişkilidir fakat etkileri farklıdır.^{7,92} KMP-1, KMP-2, KMP-3(osteogenin), KMP-4 en çok bilinen alt gruplarıdır. KMP'ler, kemik tamirini uyarıcı potansiyeli olan kemik oluşumunu tetikleyen faktörlerdir.⁹³ Diğer büyüme faktörlerinden farklı olarak KMP'lerin esas görevi farklılaşmamış pluripotansiyel hücrelerin kırıkta veya kemik oluşturan hücrelere farklılaşmasını uyarmaktır.^{7,11,24,80} KMP'ler iskeletsel alanların dışında kemik oluşumunu başlatabilme yetkinliği olduğu bilinen tek faktördür.^{94,95} ve bunu yumuşak dokulardan ortama gelen hücreleri kemik üreten hücrelere dönüştürerek sağlar.^{8,33,96} Bu aktivitesi KMP'leri alveolar kemiğin rejenerasyonu için çok açık bir aday yapar.

TGF- β , İBF ve FGF kemik içinde mevcut olan zaten farklılaşmış kemik üreten hücrelere etki gösterirler^{7,97} ve osteoblastları bölünmeye iterek ve/veya ekstraselüler matriks moleküllerinin salgılanmasını arttırarak fonksiyon gösterirler. Kemiğin kendi hücrelerini etkileyerek sınırlı da olsa rejeneratif kapasiteye sahiptirler. Fakat KMP'ler, defekt alanına girecek ve kemik hücrelerine ve kırıkta farklılaşacak olan, defekti çevreleyen yumuşak doku ve ilikteki öncü hücrelere etki gösterebilirler.^{95,96,98} Bu nedenle, yumuşak dokuya implante edildiği zaman kemik rejenerasyonu gösterir.^{8,33,92,95} Bazı hücre tiplerinde hücre bölünmesine yönelik etkileri olsa da (örneğin: sıçan kafa kemiklerinden kaynaklı hücreler) bu moleküllerin asıl aktivitesi farklılaştırıcıdır.⁸ Örneğin, mezenkimal öncü hücrelerin fenotipini olgun osteoblastlara ve kondroblastlara dönüştürürler. KMP'ler aynı zamanda osteoblastik soydan gelen bazı hücre tipleri için kemotaktiktirler.^{8,96,98}

Sonuç olarak; periodontal yara iyileşmesi, doku tamiri ve sert doku rejenerasyonu için önemli olan dişeti fibroblastları, epitel hücreleri, periodontal

ligament fibroblastları ve osteoblastlar gibi çeşitli hücreleri içermektedir. Hasar oluşumundan itibaren oldukça iyi yönetilen hücre-hücre ilişkileri başlatılır. Hasarlı bölgede bozulan damarsal yapı, fibrin oluşumu ve bölgeye trombositlerin toplanmasına sebep olur ve bunu takiben trombositlerden ve komşu hücrelerden dokuya bazı büyüme faktörlerinin salınımı gerçekleşir. Büyüme faktörleri önemli özellikleri olan, doğal varlık gösteren proteinlerdir ve hücrelerin göç, çoğalma, farklılaşma gibi biyolojik olaylarında anahtar düzenleyici görevler üstlenmişlerdir. Bu özellikleri araştırmaları, dokuların rejenerasyonu ve yara iyileşmesinde olası rollerini incelemeye yönlendirmiştir. Kullanılan faktörlerin etkinliğini arttırmak amaçlı çeşitli taşıyıcı sistemler ve faktörlerin kombine kullanımı ile ilgili araştırmalar bu moleküllerin etkinliğinin artırılması açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte hücreleri etkileme mekanizmalarının ve gelişim dönemindeki etki mekanizmalarının belirgin şekilde ortaya konulması kullanım verimliliklerinin tespitinde oldukça belirleyici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Caffesse R, Quinones CR. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000* 1993; 1: 69-79.
2. Amar S. Implications of cellular and molecular biology advances in periodontal regeneration. *Anat Rec* 1996; 245: 361-373.
3. Caton JG, Greenstein G. Factors related to periodontal regeneration. *Periodontol 2000* 1993; 1:9-15.
4. McCauley LK, Somerman MJ. Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dental Clinics of North America* 1998; 42 part I: 361-386.
5. Bartold PM, Narayanan AS. Biology of the periodontal connective tissues. *Quintessence Publishing Co, Inc.* 1998: 93-120.
6. Karring T, Lindhe J, Cortellini P. *Clinical periodontology and implant dentistry.* Copenhagen: Munksgaard. 1997: 707-714.
7. Callens A. Growth factors in periodontal regeneration. In: *Chemicals in Periodontics.* Eds, Lang&Karring Lindhe, 1998.pp.284-302.
8. Cochran DL, Wozney JM. Biologic mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000* 1999;19:40-58.



9. Saygın NE, Giannobile WV, Somerman MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol 2000* 2000; 24: 73-98.
10. Grezesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:474-484.
11. Foster BL, Somerman MJ. Regenerating the periodontium: is there a magic Formula? *Orthod Craniofacial Res* 2005; 8: 285-291.
12. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000* 2000; 24: 99-126.
13. Hease HR, Bartold PM. Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. *J Periodontol* 2001;72: 341-348.
14. Graves DT. The use of biologic response modifiers in human clinical trials. *Ann Periodontol* 1997; 2: 259-267.
15. Lang H, Schuler N, Arnhold S, Nolden R, Mertens T. Formation of differentiated tissues in vitro by periodontal cell populations cultured in vitro. *J Dent Res* 1995; 74: 1219-1225.
16. Saito S, Rosol TJ, Saito M, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z. Bone-resorbing activity and prostoglandin E produced by human periodontal ligament cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 1013-1018.
17. MacNeil RL, Somerman MJ. Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol 2000* 1999; 19: 8-20.
18. Osborn JW, Price DG. An autoradiographic study of periodontal development in the mouse. *J Dent Res* 1988; 67:455.
19. Palmer RM, Lumsden AGS. Development of periodontal ligament and alveolar bone in homografted recombinations of enamel organs and papillary, pulpal and follicular mesenchyme in the mouse. *Arch Oral Biol* 1987;32:281.
20. Yoshikawa DK, Kollar EJ. Recombination experiments on the odontogenic roles of Mouse dental papilla and dental sac tissues in ocular grafts. *Arch Oral Biol* 1981; 26: 303-307.
21. Giannobile WV, Somerman MJ. Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 193-204.
22. Nohutçu RM, McCauley LK, Shigeyama Y, Somerman MJ. Expression of mineral-associated proteins by periodontal ligament cells: in vitro vs. ex vivo. *J Periodontol Res* 1996; 31; 369-372.
23. Roberts WE, Wood HB, Chambers DW, Burk DT. Vascularly oriented differentiation gradient of osteoblast precursor cells in rat periodontal ligament: implications for osteoblast histogenesis and periodontal loss. *J Periodontol Res* 1987;22: 461-467.
24. Zhao M, Xiao G, Berry JE, Franceschi RT, Reddi A, Somerman MJ. Bone morphogenetic protein 2 induces dental follicle cells to differentiate toward a cementoblast/osteoblast phenotype. *J Bone Miner Res* 2002; 18: 1441-1451.
25. D'Errico JA, MacNeil RL, Takata T, Berry J, Strayhorn X, Somerman MJ. Expression of bone associated markers by tooth root lining cells, insitu and in vitro. *Bone* 1997; 20: 117-126.
26. Garret S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol* 1996; 1: 621-666.
27. Taba Jr M, Jin Q, Sugai JV, Giannobile WV. Current concepts in periodontal regeneration. *Orthod Craniofacial Res* 2005; 8: 292-302.
28. Schroeder HE, Lisgarten MA. The gingival tissues: architecture of periodontal protection. *Periodontol 2000* 1997; 13: 91-120.
29. Nohutçu RM, Somerman MJ, McCauley LK. Dexamethasone enhances the effects of parathyroid hormone(PTH) on human periodontal ligament(PDL) cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 571-577
30. Graves DT, Cochran DL. Mesenchymal cell growth factors. *Critical Review of Oral and Biological Medicine* 1990 ;1:17-36.
31. Parker MH, Kuru L, Giouzele M, Olsen I. Expression of growth-factor receptors in normal and regenerating human periodontal cells. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 275-284.
32. Nemato E, Kanaya S, Minamibuchi M, Shimauchi. Cleavage of PDGF receptor on periodontal ligament cells by elastase. *J Dent Res* 2005;84: 629-633.
33. Position Paper. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *J Periodontol* 1996; 67: 545-553.
34. 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: 139-145.



35. Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, chemotactic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol* 1992; 63: 515-525.
36. Graves DT, Valentin-Opran A, Delgado R, Valente AJ, Mundy G, Piche J. The potential role of platelet-derived growth factor as an autocrine or paracrine factor for human bone cells. *Connect Tissue Res* 1989; 23: 209-218.
37. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *J Cell Physiol* 1989; 140: 530-537.
38. Centrella M, McCarthy TL, Kusmik WF, Canalis E. Relative binding and biochemical effects of heterodimeric and homodimeric isoforms of platelet-derived growth factor in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *J Cell Physiol* 1991; 147:420-426.
39. Oates TW, Rouse CA, Cochran DL. Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vivo. *J Periodontol* 1993; 64: 142-148.
40. Zhang L, Leeman E, Carnes DC, Graves DT. Human osteoblasts synthesize and respond to platelet derived growth factor. *Am J Physiol* 1991; 261:C 348-354.
41. Hughes FJ, Aubin JE, Heersche JN. Differential chemotactic responses of different populations of fetal rat calvaria cells to platelet derived growth factor and transforming growth factor beta. *Bone Miner* 1992; 19: 63-74.
42. Boyan LA, Bhargava G, Nishimura F, Orman R, Price R, Terranova VP. Mitogenic and chemotactic responses of human periodontal ligament cells to the different isoforms of platelet derived growth factor. *J Dent Res* 1994;73: 1593-1600.
43. Carlson NE, Roach RB. Platelet-rich plasma: Clinical applications in dentistry. *JADA* 2002; 133: 1383-1386.
44. Cerutis DR, Dreyer AC, Vierra MJ, King JP, Wagner DJ, Fimple JL, Cordini F, McVaney TP, Parrish LC, Wilwerding TM, Mattson JS. Lysophosphatidic Acid Modulates the Healing Responses of Human Periodontal Ligament Fibroblasts and Enhances the Actions of Platelet-Derived Growth Factor. *J Periodontol*. 2007; 78 : 1136-1145.
45. Han J, Meng HX, Tang JM, Li SL, Tang Y, Chen ZB. The effect of different platelet-rich plasma concentrations on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. *Cell Prolif*. 2007; 40: 241-52.
46. Chung CP, Kim DK, Park YJ, Nam KH, Lee SJ. Biological effects of drug-loaded biodegradable membranes for guided bone regeneration. *J Periodontal Res* 1997; 32: 172-175.
47. Park JB, Matsuura M, Han KY, Norderyd O, Lin WL, Genco RJ, Cho MI. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet derived growth factor. *J Periodontol* 1995; 66: 462-477.
48. Zhang Y, Wang Y, Shi B, Cheng X. A platelet-derived growth factor releasing chitosan/coral composite scaffold for periodontal tissue engineering. *Biomaterials* 2007; 28:1515-22.
49. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res* 1993;8: S565-S572.
50. Schmid C. The regulation of osteoblast function by hormones and cytokines with special reference to insulin-like growth factors and their binding proteins. *J Intern Med* 1993; 234: 535-542.
51. Daughaday WH, Rowein P. Insuline-like growth factors I and II. Peptide, Messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68-91.
52. Shimasaki S, Ling N. Identification and molecular characterization of insuline-like growth factor binding proteins (IGFBP-1,-2,-3,-4,-5 and-6). *Prog Growth Factor Res* 1991; 3: 243-266.
53. Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991; 263: 30-48.
54. Canalis E, Pash J, Gabbitas B, Rydziel S, Varghese S. Growth factors regulate the synthesis of insuline-like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinology* 1993; 133: 33-38.
55. Canalis E. Effect of insuline like growth factor-I on DNA synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980; 66: 709-719.
56. Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Isolation and characterization of insuline like growth factor-I (somatedin C) from cultures of fetal rat calvaria. *Endocrinology* 1988; 122: 22-27.
57. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insuline like growth factor-I has independent effects on bone matrix formation and replication. *Endocrinology* 1988; 122: 22-27.



58. Mohan s, Linkhart T, Jennings J, Baylink D. Chemical and biological characterization of low-molecular weight skeletal growth factor from human bones. *Biochem Biophys Acta* 1986; 884: 243-250.
59. Cho MI, Lin WL, Garant PR. Occurrence of epidermal growth factor-binding sites during differentiation of cementoblasts and periodontal ligament fibroblasts of young rat: a light and electron microscopic radioautographic study. *Anat Rec* 1991; 231: 14-24.
60. Götz W, Kunert D, Zhang D, Kawarizahen A, Lossdörfer S, Jager A. Insuline-like growth factor system components in periodontium during tooth root resorption and early repair processes in the rat. *Eur J Oral Sci* 2006; 114: 318-327.
61. Dennison DK, Vallone DR, Pinero GJ, Rittman B, Caffesse RG. Differential effect of TGF- β 1 and PDGF on proliferation of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1994; 65: 641-648.
62. Selvig KA, Wikesjö UME, Bogle GC, Finkelmann RD. Impaired early bone formation in periodontal fenestration defects in dogs following application of insuline-like growth factor II, basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta1. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 380-385.
63. Rutherford RB, Sampath TK, Rueger DC, Taylor TD. Use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 1992; 7: 297-301.
64. Lynch SE, Williams RC, Polson AM, Howell TH, Reddy MS, Zappa UE, Antoniadis HN. A combination of platelet derived and insuline like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 545-548.
65. Stefani CM, Machado MA, Sallum EA, Toledo S, Nociti FH Jr. Platelet-derived growth factor/Insuline-like growth factor-I combination and bone regeneration around implants placed into extraction sockets: a histometric study in dogs. *Implant Dent* 2000; 9: 126-131.
66. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 664.
67. Terranova VP, Odziemiec C, Tweden KS, Spadone DP. Repopulation of dentin surfaces by periodontal ligament cells and endothelial cells. *Effect of basic fibroblast growth factor. J Periodontol* 1989; 60: 293-301.
68. Tweden KS, Spadone DP, Terranova VP. Neovascularization of surface demineralized dentin. *J Periodontol* 1989; 60: 460-466.
69. Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Effects of basic fibroblast growth factor on bone formation in vitro. *J Clin Invest* 1988; 81: 1572-1577.
70. Hauschka PV, Mavrakos AE, Isafrazi MD, Doleman SE, Klagsburn M. Growth factors in bone matrix isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-septanose. *J Biol Chem* 1986; 261: 12665-12674.
71. Globus RK, Plouet J, Gospodarowicz D. Cultured bovine osteoblasts synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix. *Endocrinology* 1989; 124: 1539-1547.
72. Jingushi S, Heydemann a, Kana SK, Macey LR, Bolander ME. Acidic fibroblast growth factor injection stimulates cartilage enlargement and inhibits cartilage gene expression in rat fracture healing. *J Orthop Res* 1990; 8: 364-371.
73. Schüppbach P, Gaberthüel T, Lutz F, Guggenheim B. Periodontal repair or regeneration: structures of different types of new attachment. *J Periodontal Res* 1993; 28: 281-293.
74. Murakami S, Takayama S, Kitamura M, Shimabukuro Y, Yanagi K, Ikezawa K, Saho T, Nozaki T, Okada H. Recombinant human basic fibroblast growth factor stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *J Periodontal Res* 2003; 38: 97-103.
75. Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, Kitamura M, Okada H. Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *J Dent Res* 2001; 80: 2075-2079.
76. Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, Shimabukuro Y, Kitamura M, Nozaki T, Terashima A, Asano T, Okada H. Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontal Res* 1999; 34: 425-430.
77. Shimabukuro Y, Ichikawa T, Takayama S, Yamada S, Takedachi M, Terakura M, Hashikawa T, Murakami S. Fibroblast growth factor-2 regulates the synthesis of hyaluronan by human periodontal ligament cells. *J Cell Physiol* 2005; 203: 557-563.



78. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor- β in bone remodeling. *Clin Orthop* 1990; 250: 261-276.
79. De Ranieri A, Viridi AS, Kurado S, Shott S, Leven RM, Hallab NJ et al. Local application of rhTGF-beta2 enhances peri-implant bone volume and bone-implant contact in a rat model. *Bone* 2005; 37: 55-62.
80. DeCarlo AA, Whitelock JM. The role of heparan sulfate and perlecan in bone-regenerative procedures. *J Dent Res* 2006; 85: 122-132.
81. Zohar R, Tenenbaum HC. How predictable are periodontal regenerative procedures. *J Can Dent Assoc* 2005; 71: 675-680.
82. Centrella M, McCarthy T, Canalis E. Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator of replivcation and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem* 1987; 262: 2869-2874.
83. Rodrigues TL, Marchesan JT, Coletta RD, Novaes AB Jr, Grisi MF, Souza SL, Taba M Jr, Palioto DB. Effects of enamel matrix derivative and transforming growth factor-beta1 on human periodontal ligament fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 514-22.
84. Csiszar A, Wiebe C, Larjava H, Hakkinen L. Distinctive molecular composition of human gingival interdental papilla. *J Periodontol.* 2007;78: 304-14.
85. Lynch SE, Colvin RB, Antoniadis HN. Growth factors in wound healing: Synergistic effects with other growth factors. *J Clin Invest* 1989; 84: 640-646.
86. Kawase T, Okuda K, Yoshie H, Burns DM. Anti-TGF-Beta antibody blocks enamel matrix derivative-induced upregulation of p21WAF1/cip1 and prevents its inhibition of human oral epithelial cell proliferation. *J Periodontal Res* 2002; 37: 255-262.
87. Hong L, Tabata Y, Miyamoto S, Yamada K, Aoyama I, Tamura M. Promoted bone healing at rabbit skull gap between autologous bone fragment and the surrounding intact bone with biodegradable microspheres containing transforming growth factor-beta1. *Tissue Eng* 2000; 6:331-340.
88. Nakae H, Narayanan S, Raines E, Page RC. Isolation and partial characterization of mitogenic factors from cementum. *Biochemistry* 1991; 30: 7047-7052.
89. Naryanan SA, Yonemura K. Purification and characterization of a novel growth factor from cementum. *Journal of periodontal research* 1993; 28: 563-565.
90. Yonemura K, Narayanan SA, Miki Y, Page RC, Okada H. Isolation and partial characterization of growth factor from human cementum. *Bone Miner* 1992; 18: 187-198.
91. Feliciani C, Gupta AK, Sauder DN. Keratinocytes and cytokine/growth factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996; 7: 300.
92. Ripamonti U. Recapitulating development: a template for periodontal tissue engineering. *Tissue Engineering* 2007; 13: 51-71.
93. Ikada Y. Challenges in tissue engineering. *J R Soc Interface* 2006; 3: 589-601.
94. Lee MB. Bone Morphogenetic Proteins: background and implications for oral reconstruction :a review. *J Clin Periodol* 1997; 24: 355-365.
95. Wozney JM. The potential role of BMP in periodontal reconstruction. *J Periodontol* 1995; 66: 506-510.
96. Ripamonti U, Reddi AH. Review article: Periodontal regeneration: potential role of bone morphogenetic proteins. *J Period Res* 1994; 29: 225-235.
97. Wang X, Jin Y, Liu B, Zhou S, Yang L, Xi Y, White FH. Tissue reactions to titanium implants containing bovine bone morphogenetic protein: a scanning electron microscopic investigation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23: 115-119.
98. Reddi AH, Cunningham NS. Initiation and promotion of bone differentiation by bone morphogenetic proteins. *J Bone Miner Res* 1993; 8(suppl 2): s499-s502.

Yazışma adresi:

Dt. Müge Lütfoğlu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Periodontoloji A.D.
Dişhekimliği Fakültesi
55139-Kurupelit Samsun
Tel:0 362 3121919 - 3021
Faks:0 362 4576032
e-mail:mugelutfioglu@hotmail.com

