

Periodontal Dokuların İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Rolü

Role of Growth Factor on Periodontal Tissue Healing

***Doç.Dr.Atilla BERBEROĞLU**

*Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Biyolojik olarak aktif polipeptit hormonlar olan büyüme faktörleri periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında hücrelerin stimülasyonu ve regülasyonunda önemli bir rol oynarlar. Bu işlevlerini osteoblastlar, sementoblastlar ve periodontal ligament fibroblastları gibi çeşitli hedef hücrelerdeki özgün reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler. Bu derlemenin amacı; PDGF, TGF, FGF, IGF ve EGF leri ve regülasyon mekanizmalarını periodontal rejenerasyondaki işlevleri açısından yayınlanmış araştırmaların ışığında tartışmaktır.

ABSTRACT

Growth factors are biologically active polypeptide hormones, which have been shown to play a critical role in the stimulation and regulation of the periodontal regeneration and repair. They express their action by binding to specific cell-surface receptors present on various target cells including osteoblasts, cementoblasts and periodontal ligament fibroblasts. The purpose of this review is to discuss the role of PDGF, TGF, FGF, IGF and EGF and their regulatory mechanisms of regenerative process in the periodontal tissues based on currently published studies.

ANAHTAR KELİMELELER

Büyüme faktörleri, Periodontal tamir, Periodontal dokular, Rejenerasyon

KEYWORDS

Growth factors, Periodontal repair, Periodontal tissues, Regeneration

GİRİŞ

Periodontitis dişin destek dokularını etkileyen iltihabi bir hastalıktır. Bazı mikroorganizmalar ya da mikroorganizma grupları konakla aralarındaki dengeyi kendi lehlerine bozup periodontal ligament ve alveol kemiğini etkileyerek periodontal cep oluşumuna ve sürekli artan bir şekilde doku yıkımına neden olurlar¹.

Periodontal dokuların rejenerasyonu hücreler, büyüme faktörleri, hormonlar ve yeni dokuların oluşumunu tetikleyen bir dizi hücrel faaliyetleri kapsayan oldukça karmaşık bir yara iyileşme sürecini kapsamaktadır. Farklı tiplerdeki hücreler, hücrel aktiviteler, mikrobiyal komponent, sitokinler ve konağın yanıtı periodontal rejenerasyonda önemli roller üstlenirler. Periodontal tedaviyi takip eden iyileşme sürecinde, kök yüzeyine komşu yara bölgesinde oluşacak hücrelerin tipi, yeni dokunun tipini ve kalitesini belirlemektedir. Bu alanda çoğalacak hücreler epitel, bağ dokusu, alveol kemiği ve periodontal ligamentten köken alırlar². Periodontal hastalıklar artık eko-genetik hastalıklar olarak da adlandırılmaktadır. Bakterilerin dokular üzerindeki etkileri³, gen polimorfizimleri⁴, konağın bağışıklık ve iltihabi yanıtı,⁵ kullanılan ilaçlar⁶ gibi çeşitli etkenler de sağlık ve hastalıkta rol almaktadırlar. Periodontal rejenerasyon, kaybedilen dokuların form ve fonksiyon olarak yeniden oluşmasıdır^{7,8}. Bu olay sırasında periodonsiyumun gelişiminde rol alan molekül ve proteinlerin büyük önemi vardır⁹.

Periodontal tedavinin ilk ve en önemli aşaması kişiye göre uygun ve yeterli plak kontrolü, supragingival ve subgingival sert ve yumuşak eklemlerin profesyonel olarak uzaklaştırılmasıdır. Bununla birlikte derin cepler genellikle daha ileri tedavi girişimleri gerektirirler¹⁰. Günümüzde konvansiyonel rezektif tedavilerin yanı sıra yumuşak ve sert doku rejenerasyonunda farklı seçenekler sunan çeşitli rejeneratif tekniklerle de başarılı sonuçlar alınmaktadır¹¹⁻¹⁴. Son zamanlarda pe-

riodontal rejenerasyonu sağlamak üzere taşıyıcı olarak da işlev gören biyolojik veya sentetik yapılar otojen hücreler, aracı moleküller ve büyüme faktörleriyle birlikte kullanılmaya başlanmıştır¹⁵. Büyüme faktörleri biyolojik olarak aktif doğal polipeptid hormonlardır. Hücrelerin proliferasyonu, kemotaksisi, farklılaşması ve matriks sentezi gibi doku tamirindeki anahtar hücrel olayları, özgün reseptörlerine bağlanarak düzenlenirler¹⁶. Doku tamiri sırasında mitogenez, migrasyon, matriks sentezi ve remodelasyonda görev alırlar¹⁷. Büyüme faktörlerinin çoğu ekstrasellüler matrikste depolanır. Matriksin yıkılmasıyla ortama salınan bu mediatörler doku remodelasyonu ve rejenerasyon sırasında farklı etkilere sahip karmaşık bir sinyal ağının bir parçası olarak görev yaparlar¹⁸. Kendilerini üreten hücrelerin de etkilenmesini sağlayan otokrin yolla etkilerini gösterebilecekleri gibi, daha sıklıkla, üretildikleri hücre tipinden farklı bir hücre tipini etkileyecek parakrin yolla da etki gösterebilirler. Hücrelerin fenotipik durumlarını da kontrol ederek öncü hücreleri osteoblast gibi tam olgunlaşmış fonksiyonel hücrelere dönüştürebilirler⁹. Periodontal dokularda bulunan büyüme faktörleri şunlardır: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü (aFGF, bFGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), sement kaynaklı büyüme faktörü (CGF), paratiroid hormonla ilişkili protein (PTHrP) ve kemik morfojenetik proteinler (BMP)¹⁹.

Yara iyileşmesi oldukça karmaşık bir olaylar zinciridir ve halen bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Birçok hücre tipi, büyüme faktörleri ve diğer proteinler birbirleriyle etkileşimlere girek bu süreci yürütürler. Araştırmacılar bu faktörlerin iyileşmede gerçek rollerini ve mekanizmayı ortaya çıkaracak çalışmalar yapmaktadırlar. Herhangi bir nedenle dokudaki damarlar yaralandığında kan subendotelial dokulara yayılır.

Trombositler ekspoz olan kollajene yapışmaya başlarlar ve hemostatik mekanizmaya katılmak ve pıhtı oluşturmak için granüllerinden adenosin difosfat, serotonin ve tromboksan açığa çıkarılır ve sonuçta fibrin oluşur¹⁸. Trombositlerin pıhtı formasyonundaki rollerinin yanı sıra yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini salgılama fonksiyonları dolayısıyla çeşitli işlemlerle yoğunluğu mikrolitrede 2 milyon üzerine çıkan bir şekilde arttırılarak rejeneratif tedavide Trombositten Zengin Plazma (PRP), Otojen Trombosit Konsantresi gibi isimlerle kullanılmaya başlanmıştır^{20, 21}. Yara bölgesinde trombositlerin sayıca artması trombosit kaynaklı, PDGF, TGF- β , IGF, EGF, FGF ve VEGF gibi başlıca büyüme faktörlerinin de yara bölgesindeki yerel yoğunluklarının artırılması anlamına gelmektedir. Ayrıca, PRP beyaz kan hücreleri, fagositik hücreler, konsantre doğal fibrinojen, vazoaktif ve kemotaktik ajanlar da içerir. Otojen PRP elde etmek için çeşitli Apheresis, Platelet Concentrate Collection System, Curasan, Harvest SmartPRP, Platelet Rich-in -Growth Factors, Friadent-Schütze, gibi yöntemler kullanılmaktadır²²⁻²⁷.

Maksillofasial bölge cerrahileri, sinus yükseltilmesi, implant cerrahisi ve kemikçi defektlerinin tedavisinde PRP jeli ile olumlu klinik sonuçlar alındığı bildirilmiştir²⁸⁻³⁴. Bununla birlikte rejenerasyonda ilave bir yarar sağlamadığını bildiren araştırmalar da vardır. Sinüs yükseltilmesi işleminde, periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde hatta trombosit sayısının olağanüstü derecede arttırılması sonrasında belirgin bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir^{27, 35-41}.

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Disülfid kaplı A ve B olmak üzere iki polipeptid zinciri içeren bir moleküldür, hem homodimer (AA, BB) hem de heterodimer (AB) olabilirler. PDGF'nin birincil kaynağı trombositlerdeki α granülleridir ama monositler, aktive olmuş mak-

rofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve kemik matriksi gibi diğer doku ve hücrelerden de salınabilirler⁴². Diğer büyüme faktörlerinden bağımsız olarak osteoblastları ve periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir^{43,44}. PDGF-BB, IGF veya TGF- β 1 ile birlikte kullanıldığında ise hücre proliferasyonunu arttırarak osteoblastik aktivite üzerinde sinerjik bir etki yaratmaktadır⁴⁵. IGF tek başına periodontal yara iyileşmesinde önemli bir etki oluşturmazken, PDGF ile birlikte periodontal ligament ve gingival dokular üzerinde proliferatif potansiyel oluşturmuştur⁴⁶.

Özellikle PDGF-BB ve IGF'nin birlikte kullanımının önemli oranda yeni ataşman ve kemik dolumu sağladığı gösterilmiştir⁴⁷. Köpeklerde, titanyum implant etrafına uygulanan PDGF-IGF kombinasyonunun erken dönemdeki iyileşmeyi stimüle ettiği ve klinik olarak bu kombinasyonu kullanmanın osseointegrasyonu hem hızlandıracağı hem de arttıracağı bildirilmiştir⁴⁸. Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada kısa süreli PDGF uygulamasının, periodontal dokularda, fibroblastların proliferasyonunu stimüle edici etki gösterdiği gözlenirken, teflon membranla PDGF'nin beraber kullanılmasının sonuçlara ek bir fayda sağlamadığı gözlenmiştir⁴⁹. Soares ve arkadaşları (2005) köpeklerde sınıf II furkasyon defektlerinde çekim soketlerinden aldıkları tamir dokusuna PDGF-BB ve IGF-I ilave etmişler ama belirgin bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir⁵⁰. Rutherford ve arkadaşları (1992) maymunlarda oluşturdukları periodontitisi tedavi etmek için PDGF-BB ve PDGF-AA'yı IGF ile kombine olarak kullanmış ve büyüme faktörü kullanılan gruplarda elde edilen rejenerasyonun plasebo ya da sadece flep yapılan gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre büyüme faktörleri ortamdan hızla uzaklaştırılmakla beraber büyük olasılıkla reseptörü olan hücrelerle ilişkiye girerek bir dizi olayın başlamasını tetikleyip, farklı dokuların oluşmasını sağlamaktadır⁵¹.

İnsanlarda sınıf II furkasyon defektlerinde rekombinant PDGF ve allojenik kemik kombinasyonu ile klinik ve histolojik olarak yeni ataşman oluşturulabildiği bildirilmiştir^{52,53}. Sentetik greft materyalleri ile birlikte periodontal kemik defektlerinin tedavisinde ataşman düzeyini ve kemik dolumunu önemli ölçüde arttırdığı, dişeti çekilmesini ise azalttığı görülmüştür⁵⁴.

Bu bilgilerin ışığında, ortamda bulunan hücre popülasyonuna ve diğer büyüme faktörlerine bağlı olarak değişik etkiler gösterebilen trombosit kaynaklı büyüme faktörünün periodontal dokuların rejenerasyonunda proliferasyonu arttırabildiği ama ekstraselüler matriks sentezini ve mezanşimal farklılaşmaya belirgin bir etkisinin olmadığı söylenebilir⁵⁵.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

IGF adını insüline benzeyen yapısından almış bir başka polipeptit büyüme faktörüdür. Sadece lokal ya da bölgesel düzeyde etki gösterirken diğer büyüme faktörlerine karşın, IGF'lerin bir çok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi etkilediği gösterilmiştir⁵⁶. IGF'ler ailesi üç klasik üyenin (insülin, IGF-I ve IGF II) yanı sıra iki ilave reseptör bulunduran iki ayrı klasik olmayan üyeye de sahiptirler⁵⁷. Fibroblast sistemi üzerinde mitojen etki göstererek ilerletici bir faktör olarak rol oynarlar. Pre-osteoblastların hem proliferasyonunu hem de osteositlere farklılaşmasını ve tip I kollajen sentezini stimüle ederler^{58,59} ama mezanşimal farklılaşma veya vaskülarizasyonda etkileri yoktur⁵⁵. IGF üreten ve bu faktörlere duyarlı olan kemik hücreleri, inaktif formdaki IGF'ler için bir depodur. Periodontal ligament fibroblastları üzerinde IGF reseptörleri bulunmaktadır⁹. IGF-I insan periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu doz ve zamana bağlı olarak stimüle eder ama hücre adhezyonunu, migrasyonunu ve tip I kollajen ekspresyonunu etkilemez⁶⁰. IGF-I ile muamele edilen sementoblastların proliferasyonları ve kemik

saiyaloprotein gen ekspresyonları hızlanırken, osteokalsin ve osteopontin gen ekspresyonlarının etkilenmediği gösterilmiştir⁶¹. Yapılan araştırmalar IGF'ün tek başına hücresel aktiviteleri önemli ölçüde etkilemediğini, IGF-I'in daha çok PDGF ile birlikte kullanıldığında etkili olabildiğini göstermiştir⁴².

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β)

Yapı olarak kemik morfojenik proteinlere (BMPs) benzerler ama fonksiyon olarak farklıdır. Yara iyileşmesi, immün yanıtın regülasyonu, iltihap ve embriyogenezis ile ilgilidirler. Transforme edici büyüme faktörü α tek zincirli bir polipeptittir, β ise disülfid bağlı iki aminoasit zincirine sahip, dimerik bir polipeptittir. TGF β 'nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen endotelial hücreler, T- hücreleri, makrofajlar ve trombositler gibi pek çok hücre ve doku tarafından sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için majör düzenleyici olan TGF- β , çift fonksiyonlu ve pleotropiktir⁶². Genel olarak tüm hücre tiplerinin matriks sentezini artırır, kemik hücreleri için kemotaktiktir ve farklılaşma durumu, kültür koşulları ve TGF- β konsantrasyonuna bağlı olarak proliferasyonlarını artırabilir ya da azaltabilir²¹. Osteoblastların ve prekürsörlerinin farklılaşma fonksiyonlarında ve tip I kollajen gibi ekstraselüler matriks komponentlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir⁵⁵. İltihaplı ve sağlıklı dişeti dokuların karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalıklı dokularda üç izoformundan TGF- β 'e rastlanmazken TGF- β 2 ve TGF- β 3'ün düzeylerinin arttığı tesbit edilmiştir⁶³. TGF- β reseptörleri periodontal hücreler ve dokulardan ekspresse olur ve rejenere olan dokularda artış gösterir. Bu nedenle periodontal tamir ve yara iyileşmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir^{64,65}. Ayrıca TGF- β 1 matriks metalloproteinaz ve plazminojen aktivatörlerinin sentezini azaltarak bağdokusu matriksinin yıkımını yavaşlatır⁶⁶. Kuru ve arkadaşları (2004), Periodontal cerrahi

sonrasında dişeti oluğu sıvısında TGF- β 1 düzeyinin artışına dikkat çekerek, bunun periodontal tamir işlemi sırasında tanısal bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir⁶⁷. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda TGF- β 'in yara iyileşmesi sırasında rejeneratif etkileri gözlenirken⁶⁸, diğer bir araştırmada çok az miktarda alveoler kemik ve sement rejenerasyonu sağladığı bildirilmiştir⁶⁹. Köpeklerde yapılan bir diğer araştırmada ise kollajen sünger kullanılarak ortama yavaş salındığında kemik formasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir⁷⁰. Aslında, TGF- β 'nin hücre aktiviteleri üzerindeki çift yönlü etkisi nedeniyle elde edilen veriler; yapılan çalışmaların koşullarına, ortamdaki diğer büyüme faktörlerine ve hücre popülasyonuna bağlı olarak değişiklikler gösterebilir.

Fibroblast büyüme faktörü (aFGF, bFGF)

Fibroblast büyüme faktörleri (FGFs) geniş bir polipeptit ailesinin üyeleri içindedir ve hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasının regülasyonunda rol alırlar⁷¹. FGF ler Periodontal dokuların tamir ve rejenerasyonu sırasında büyük önem taşıyan mezodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik, kemotatik ve anjiojenik etki gösterirler. Bu aile içinde öne çıkan iki üye FGF-1 veya asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF) ve FGF-2 veya bazik fibroblast büyüme faktörüdür (bFGF). bFGF birincil olarak insan periodontal ligamentindeki fibroblastlardan ve endotelial hücrelerde üretilir, kronik periodontal inflamasyon varlığında düzeyleri azalır⁷². Hücre bazında etkisini, fibroblast büyüme faktörü reseptörlerine (FGF-R) bağlanarak gerçekleştirir. Büyüme faktörü ve reseptörünün bağlanmasından sonra reseptörde otofosforilasyon olayı ile aktivasyon gerçekleşerek transkripsiyonu düzenleyici proteinler uyarılır⁷³. Rejenere olan dokularda az miktarda tespit edilmesine karşılık bu reseptörün ekspresyonuna normal insan dişetinde ve periodontal ligamentinde rastlanılmamıştır⁶⁴. bFGF periodontal ligament hücrelerinin proliferatif yanıtlarını doza bağlı bir şekil-

de artırır (en çok 10 ng/ml konsantrasyonda). Buna karşılık, periodontal ligament hücreleriyle alkalin fosfataz aktivitesinin ve mineralize nodül oluşumunu inhibe eder. Böylece rejenerasyonu hızlandıran olgunlaşmamış periodontal ligament hücrelerinin büyümesini indükleyerek yara iyileşmesinde bir rol oynuyor olabilir⁷⁴. Köpeklerde yapılan bir çalışmada mineralize ve non-mineralize dokularla doldurulan ve membran uygulanan III. sınıf furka defektlerinde bFGF'nün rejenerasyonu arttırdığı bildirilmiştir⁷⁵. Primatlar ve köpeklerde yapılan diğer çalışmalarda bFGF'nün tedaviye katılmasıyla II. sınıf furka defektlerinde ankiloz veya kök rezorpsiyonu olmaksızın kemik oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir. Gerçekte, bFGF periodontal ligament hücrelerinin mineralize doku oluşturan hücrelere farklılaşmasını baskılayarak kalsifikasyonu (ankilozis) önüyor ve periodontal ligament boşluğunu koruyor olabilir⁷⁶⁻⁷⁹.

Epidermal büyüme faktörü (EGF)

EGF periodontal dokuların farklılaşmasında ve epitelin proliferasyonunda işlev gören küçük bir polipeptit (53 amino asit içerir) büyüme faktörüdür⁸⁰. Epitel, endotel ve mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini stimule eder. Sağlıklı birleşim epitelinden elde edilen hücrelerde önemli ölçüde EGF ve EGF reseptörleri (EGF-R) bulunduğu tespit edilmiştir^{81,82}. Rejenere olan dokularda yüksek düzeyde EGF-R ne rastlanırken sağlıklı dişeti dokusunda çok az miktarda bulunduğu bildirilmiştir⁶⁴. Gingival fibroblastlar ve periodontal ligament hücreleri doza bağlı olarak EGF e karşı bir migrasyon yanıtı oluştururlar, iltihaplı insan dişeti dokularında EGF bağlanma kapasitesi artar, bu durum periodontal sağlık durumunda dişeti oluğu sıvısında daha düşük konsantrasyonda EGF bulunmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında proliferasyonu regüle ettiği de düşünülmektedir⁸³.

KAYNAKLAR

- Novak MJ. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. In: Michael G. Newman, Henry H. Takei, Fermin A. Carranza. Carranza's Clinical Periodontology. 9 th. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2002:64-73.
- Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. J Clinical Periodontol. 1986;13:604-616.
- Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. Periodontol 2000. 2006;40:50-76.
- Takashiba S, Naruishi K. Gene polymorphism in periodontal health and disease. Periodontol 2000. 2006;40:94-06.
- Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. Periodontol 2000. 2006;40:77-93.
- Seymour RA. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. Periodontol 2000. 2006;40:120-129.
- Reddy M. Regenerating periodontal support: A comparison of today's procedures. J Am Dent Assoc. 1995;126:583-591.
- Becker W, Becker B. Periodontal regeneration updated. J Am Dent Assoc. 1993;124:37-43.
- McCauley LK, Somerman MJ. Biologic modifiers in periodontal regeneration. Dent Clin North Amer. 1998;42:361-387.
- Lang NP. Focus on intrabony defects-conservative therapy. Periodontol 2000. 2000;22:51-58.
- Berberoglu A, Demir B, Sengun D, Eratalay K. Sınıf 2 Furkasyon Defektlerinin Tedavisinde Trombositten Zengin Plazmanın Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu Tekniği ile Kombine Kullanımının Etkinliği. Hacettepe Dishek. Fak. Derg. 2004; 28:2-7.
- Tonetti MS, Pini Prato G, Stalpers G, Cortellini P. Guided tissue regeneration of deep intrabony defects in strategically important prosthetic abutments. Int J Periodontics Restorative Dent. 1996;16:379-387.
- Blumenthal NM, Alves MEAF, Al-Huwais S, Hofbauer AM, Koperski RD. Defect-determined regenerative options for treating periodontal intrabony defects in baboons. J Periodontol. 2003;74:10-24.
- Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Kenney EB, Vasilic N. Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans. J Periodontol. 2001;72:583-589.
- Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: A new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. Periodontol 2000. 2000;24:253-269.
- Position Paper. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. J Periodontol. 1996;67:545-553.
- Lynch SE. Current techniques and concepts in periodontal therapy. In: Polson AM. The Role of Growth Factors in Periodontal Repair and Regeneration: Alan R. Liss. New York USA. 1994:179-198.
- Carlson NE, Roach RB. Platelet-rich plasma. Clinical applications in dentistry. J Am Dent Assoc. 2002;133:1383-1386.
- Anusakthien O ve Giannobile WV. Growth factor delivery to re-engineer periodontal tissues. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2002;3:129-139.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaed RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod. 1998;85:638-646.
- Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. J Can Dent Assoc. 2003;69:664-664h.
- Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler W E, Wagner W. Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. Clin Oral Implants Res. 2003;14:357-362.
- Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor. Int J Oral Maxillofac Implants. 2001;16:693-699.
- Weibrich G, Kleis WK, Buch R, Hitzler WE, Hafner G. The Harvest Smart PRePTM system versus the Friident-Schutze platelet-rich plasma kit. Clinical Oral Implants Research. 2003;14:233-239.
- Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, Hafner G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005;20:118-123.
- Leitner GC, Gruber R, Neumuller J, Wagner A, Kloimstein P, Hocker P, et. al. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. Vox Sang. 2006;91:135139.
- Christgau M, Moder D, Hiller KA, Dada A, Schmitz G, Schmalz G. Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. J Clin Periodont. 2006;33:837-845.
- Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 1999;14:529-535.
- Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. J Periodont Res. 2002;37:300-306.
- Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. J Periodontol 2000;71:1654-1661.

31. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol* 2002;73:198-205.
32. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 2003;74:849-857.
33. Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, Saito Y, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. *J Periodontol* 2005;76:890-898.
34. Petrungaro PS. Treatment of the infected implant site using platelet-rich plasma. *Compend Contin Educ Dent* 2002;23:363-376.
35. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2002;22:45-53.
36. Wiltfang J, Schlege KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with β -tricalciumphosphate (β -TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res*. 2003;14:213-218.
37. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, Schlegel KA. (2004) Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15:187-193.
38. Christgau M, Moder D, Wagner J, Glassl M, Hiller KA, Wenzel A, Schmalz G. Influence of autologous platelet concentrate on healing in intra-bony defects following guided tissue regeneration therapy: a randomized prospective clinical split-mouth study. *J Clin Periodontol*. 2006;33:908-921.
39. Klongnoi B, Rupprecht S, Kessler P, Zimmermann R, Thorwarth M, Pongsiri S, Neukam FW, Wiltfang J, Schlegel K A. Lack of beneficial effects of platelet-rich plasma on sinus augmentation using a fluorohydroxyapatite or autogenous bone: an explorative study. *J Clin Periodontol*. 2006;33:500-509.
40. Döri F, Huszár T, Nikolidakis D, Arweiler, N B, Gera I, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol*. 2007;34:254-261.
41. Demir B, Şengün D, Berberoğlu A. Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol* 2007;34:709-715.
42. Dereka XE, Markopoulou CE, Vrotsos IA. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*. 2006; 24:260-267.
43. 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.
44. Oates TW, Rouse CA, Cochran DL. Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *J Periodont Res*. 1993;64:142-148.
45. Mott DA, Mailhot J, Cuenin MF, Sharawy M, Borke J. Enhancement of osteoblast proliferation in vitro by selective enrichment of demineralized freeze-dried bone allograft with specific growth factors. *J Oral Implantol*. 2002;28:57-66.
46. Giannobile WV. 1996. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*. 1996;19:23S-37S.
47. Howell TH, Martuscelli G, Oringer J. Polypeptide growth factors for periodontal regeneration. *Curr Opin Periodontol*. 1996; 3:149-156.
48. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH, Williams RC. Effects of the platelet derived growth factor/insulin like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol*. 1991;62:710-716.
49. Wang HL, Pappert TD, Castelli WA, Chiego Jr. DJ, Shyr Y, Smith BA. The effect of platelet derived growth factor on the cellular response of the periodontium: An autoradiographic study on dogs. *J Periodontol* 1994;65:429-436.
50. Soares FP, Hayashi F, Yorioka CW, et al. Repair of class II furcation defects after a reparative tissue graft obtained from extraction sockets treated with growth factors: A histologic and histometric study in dogs. *J Periodontol*. 2005;76:1681-1689.
51. Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. Platelet derived and insulin like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodont Res*. 1992;27:285-290.
52. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003;23:213-225.
53. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol*. 2003;74:1282-1292.
54. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, et al. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2005; 76:2205-2215.
55. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 1999;19:40-58.
56. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31:469-484.
57. Werner H, Katz J. The Emerging Role of the Insulin-like Growth Factors in Oral Biology. *J Dent Res*. 2004;83:832-836.

58. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res.* 1993;8:565-572.
59. Canalis E, Pash J, Gabbitis B, Rydziel S, Varghese S. Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinology.* 1993;133:33-38.
60. Palioto D, Coletta R, Graner E, Joly J, Martorelli De Lima A. The influence of enamel matrix derivative associated with insulin-like growth factor-I on periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol.* 2004;75:498-504.
61. Saygin NE, Tokiyasu Y, Giannobile WV, Somerman MJ. Growth factors regulate expression of mineral associated genes in cementoblasts. *J Periodontol.* 2000;71:1591-1600.
62. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, Assoian RK. Transforming growth factor- β : biological function and chemical structure. *Science* 1986;233:532-534.
63. Ye P, Simonian M, Chapple CC, Gibbins JR, Kumar RK, Hunter N. Differential expression of transforming growth factors beta 1-beta 2, -beta 3 and the type I, II, III receptors in the lining epithelia of inflamed gingiva. *Pathology.* 2003;35:384-392.
64. Parkar MH, Kuru L, Fgiouzeli M, Olsen I. Expression of growth factor receptors in normal and regenerative human periodontal cells. *Arch Oral Biol.* 2001;46:679-688.
65. Momose M, Murata M, Kato Y, et al. Vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-alpha and -beta1 are released from human cultured gingival epithelial sheets. *J Periodontol.* 2002;73:748753.
66. Javelaud D, Mauviel A. Mammalian transforming growth factor-betas: Smad signaling and physio-pathological roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;36:1161-1165.
67. Kuru L, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. 2004. Changes in transforming growth factor-beta1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Clin Periodontol.* 2004;31:527-533.
68. Mohammed S, Pack AR, Kardos TB. 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 Periodontal Res.* 1998;33:335-344.
69. Wikesjo UME, Razi SS, Sigurdsson TJ, et al. Periodontal repair in dogs: Effect of recombinant human transforming growth factor-beta1 on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1998;25:475481.
70. Shigeno K, Nakamura T, Inoue M, et al. Regenerative repair of the mandible using a collagen sponge containing TGF-beta1. *Int J Artif Organs* 2002;25:1095-1102.
71. Davidson D, Blanc A, Filion D, et al. Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis. *J Biol Chem.* 2005;280:20509-20515.
72. Gao J, Jordan TW, Cutress TW. Immunolocalization of basic fibroblast growth factor (bFGF) in human periodontal ligament (PDL) tissue. *J Periodontal Res.* 1996;31:260-264.
73. Tang CH, Yang RS, Chen YF, ve Fu WM. Basic fibroblast growth factor stimulates fibronectin expression through phospholipase C gamma, protein kinase C alpha, c-Src, NF-kappaB, and p300 pathway in osteoblasts. *J Cell Physiol.* 2007;211:45-55.
74. Takayama S, Murakami S, Miki Y, Ikezawa K, Tasaka S, Terashima A, Asano T, Okada H. Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J Periodont Res.* 1997;32:667-675.
75. Rossa C, Jr, Marcantonio E, Jr, Cirelli JA, Marcantonio RA, Spolidorio LC, Fogo JC. 2000. Regeneration of class III furcation defects with basic fibroblast growth factor (bFGF) associated with GTR. A descriptive and histometric study in dogs. *J Periodontol.* 2000;71:775-784.
76. Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, et al. 1999. Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontal Res.* 1999;34:425-430.
77. Murakami S, Takayama S, Kitamura M, et al. Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *J Periodontal Res.* 2003;38:97-103.
78. Nemoto E, Kanaya S, Minamibuchi M, Shimauchi 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.
79. Fijimura K, Bessho K, Okubo Y, Kusumoto K, Segami N, Iizuka T. The effect of fibroblast growth factor-2 on the osteoinductive activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rat muscle. *Arch Oral Biol.* 2002; 47:577-584.
80. Nordlund L, Hormia M, Saxen L, Thesleff I. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor receptors in human gingival epithelia. *J Periodontal Res.* 1991;26:333-338.
81. Tajima Y, Yokose S, Koshimata M, Hiramatsu M, Minami N, Utsumi N. Epidermal growth factor expression in junctional epithelium of rat gingiva. *J Periodontal Res.* 1992;27:299-300.
82. Chang KM, Lehtaupt N, Lin LM, Feng J, Wu-Wang CY, Wang SL. Epidermal growth factor in gingival crevicular fluid and its binding capacity in inflamed and non-inflamed human gingiva. *Arch Oral Biol.* 1996;41:719-724.
83. Fujita T, Shiba H, Van Dyke TE, Kurihara H. 2004. Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells. *Cell Biol Int.* 2004;28:281-286.

İLETİŞİM ADRESİ

Doç.Dr.Atilla BERBEROĞLU

Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı 06100 Ankara
Tel: 0312 305 22 17 E-mail: aberbero@hacettepe.edu.tr