

BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN DOKU ONARIMI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ*

Dr. Gelengül GÜRBÜZ*

Yrd.Doç.Dr.Gülşay YILDIRIM**

THE EFFECTS OF THE GROWTH FACTORS ON TISSUE REGENERATION

ÖZET

Bu makalede büyüme faktörleri ve bu faktörlerin doku onarımı üzerine olan etkileri hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Büyüme faktörleri, Doku onarımı.

SUMMARY

In this article, an information about the growth factors and the effects of them on tissue regeneration has been presented.

Key Words : Growth factors, Tissue regeneration.

Son zamanlarda, yara iyileşmesi ve doku onarımı esnasında ortaya çıkan fizyopatolojik mekanizmalar hakkında önemli aşamalar kaydedilmiştir. Bu yeni gelişmelerin en önemlilerinden biri olan büyüme faktörleri ve bunların uyardığı hücre çoğalmasında ki moleküler olaylar hakkında, bilgilerimiz çok ileri düzeye varmıştır. Bu nedenle, oral cerrahinin önemli konularından biri olan yara iyileşmesinde ki bu gelişmeleri bir makale şeklinde derleyip sunmayı uygun bulduk.

Hücreler tarafından yapılan, aynı zamanda serumda da bulunan polipeptit yapılu büyüme faktörleri üzerine son yıllarda öneme durulmaktadır. Bu faktörlerin bazıları, kompetan faktörler olup DNA yapımını uyarır, fakat G₀ veya G₁ dönemdeki hücreleri bölünmeleri için hazırlarlar. Diğerleri ise progresyon etkenleri olup, bunlar, hazırlanmış hücrelerde DNA yapımını uyarırlar.¹

Protein ve polipeptit yapısında olan bu büyüme faktörleri üç gruba ayrılmaktadır;

Birinci grubu, değişik hücre tiplerinin gelişimi ve/veya çoğalmasına yardımcı olan ajanlar oluşturmaktadır. Bu grupta, sinir büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü (IBF-I) ve epidermal büyüme faktörü (EBF) gibi 20' den fazla büyüme faktörü tanımlanmıştır.

İkinci grup sitokinlerdir. Sayıları 20' den fazla olan bu faktörler, makrofajlar ve lenfositler tarafından salgılanmaktadır ve immün sistemin regülasyonunda önemlidirler.

Üçüncü grubu, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin sitimülasyon ve proliferasyonlarını düzenleyen koloni stimüle edici faktörler oluşturmaktadır.⁸

Bir doku hasarı oluştuğu zaman, doku makrofajları derhal fagositik etkinliklere başlayarak enflamasyonun ilk birkaç saati içinde savunmanın ilk hattını oluşturur. Enflamasyon alanından serbestleşen lökosit indükleyici faktör yada granülosit-serbestleyici faktörler kana geçerek, buradanda kemik iliğine geçerler. Kemik iliğinden, çok sayıda lökosit, özellikle, kemik iliğinde daha önce yapılmış ve depolanmış olan nötrofilleri mobilize ederler. Bu şekilde, çok sayıda nötrofil dolaşım kanına geçmiş olur. Enflamasyon aynı zamanda lökositlerin yapım hızını artırır. Bir çok faktörün buna neden olduğu bilinmektedir. Bunlar, kemik iliğinde lökosit yapımını artırdıkları gibi, doku kültürlerinde de lökosit kolonilerinin proliferasyonuna neden olduklarından, koloni stimüle edici faktör ortak adını almışlardır. En fazla makrofajlar tarafından üretilirler ve başlıca etkilerini, nötrofil hücrelerinden gelişen myeloblastların proliferasyonunda gösterirler.⁹

Onarım olayı, iltihabın erken döneminde başlar. Bazen zedelenmeden 24 saat geçince fibroblastlar ve damar endotel hücreleri çoğalmaya başlayarak iyileşmenin belirtisi olan granülasyon dokusunu oluşturur. Zedelenme kenarında fibroblastların göçü, kuşkusuz, trombosit türevi büyüme faktörü (TTBF), epidermal büyüme faktörü (EBF), fibroblast büyüme faktörü (FBF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TBF-beta) gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerce sağlanır.¹

FBF, anjiogenin, TTBF, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF), vasküler permabilite faktörü (VPF), interlökin-8 (IL-8)

* Atatürk Üniv. Diş Hek.Fak. Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

**Atatürk Üniv.Diş Hek. Fak. Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

gibi büyüme faktörlerinin anjiogenezisi aktive ettikleri,¹² ayrıca, makrofajlardan salgılanan FBF'nün anjiogenezisin bütün basamakları için gerekli olduğu belirlenmiştir.^{1,6}

Yara bölgesinde bulunan makrofajlar ve diğer hücreler, her ne kadar TTBF'nün oluşumuna katkıda bulunsa da, bu büyüme faktörü yara iyileşmesi esnasında primer olarak trombositlerden salınmaktadır.^{5,12-15} TTBF, trombositlerde alfa granüllerinde depolanır ve trombosit aktivasyonu ile serbestleşir. TTBF, fibroblastlar için hem migrasyon hemde proliferasyon etkisi yapar, diğer taraftan fibroblastlar için büyüme etkisi, lökositler içinde kemotaksiktir. İn vivo etkili olan TTBF, monositleri çeker, kollajen yapımını uyarır ve yaranın direnç gücünü artırır.^{1,6} Ayrıca makrofajların enflamasyon bölgesine gelmeleri ve aktive olmaları, hem anjiogenezisi hemde fibroplaziyi uyaran makrofaj türevi büyüme faktörü (MTBF) oluşumunu sağlar.⁶ TTBF'nün kemotaktik potansiyele sahip olduğu,¹³ periodonsiyumun fibroblastlarına mitojenik etkili oldukları^{5,13,15,16} invitro olarak kollajen sentezini artırdıkları¹³ gösterilmiştir.

EBF'nün, invitro olarak fibroblastları ve çeşitli epitel hücrelerini bölünmeye yönlendirici etkisi vardır.¹ EBF ve TTBF'nün gingiva ve periodontal ligament hücrelerine mitojenik etkili oldukları,^{5,12-15} ayrıca, bu büyüme faktörlerinin invitro olarak periodonsiyum hücrelerine proliferatif etki gösterdikleri tespit edilmiştir.¹⁴ İnsan gingiva fibroblastlarındaki EBF'nün stimülasyonunun protein sentezini artırdığı, buna karşılık kollajen sentezini henüz değiştirmediği belirlenmiştir.^{12,14}

FBF, aktive makrofajlar tarafından salgılanır ve çeşitli organ ekstrelerinde bulunur. Özellikle, hem in vivo hemde invitro kan damarı oluşumunun tüm basamakları için gereklidir. Bunlar, endotel hücrelerinden, bazal membran parçalanması için gerekli olan proteinaz salgılanmasını, diğer taraftan yeni damar oluşumu için gerekli olan endotel hücre göçü ve çoğalmasını uyarırlar. Bununla birlikte uygun matriks yapıların varlığında, çoğalıp göç eden hücreler için kanallar oluştururlar.¹ FBF'ler, genel mitojenlerdir ve osteoblastların ve osteoprogenitör hücrelerin bölünmesini stimüle ettikleri gösterilmiştir.^{2-4,11}

Trombositler, endotel, T hücreleri, makrofajlar gibi farklı hücre tipleri tarafından yapılan TBF-beta, TTBF'nün yapım ve sekresyonunu uyarır. TBF-beta, kollajen sentezini inhibe ettiği sırada tüm etkilerini fibrogenezis

üzerine yoğunlaştırarak, fibroblast kemotaksisi ile hücrelerden kollajen ve fibronektin yapımını uyarır.¹ TBF-beta, kemik matriksinde bol bulunan bir büyüme faktörüdür ve bir çok kemik hücresi üzerine kompleks etkilidir.^{2-4,11}

Yara iyileşmesinde, yara gücü ve skarlaşma primer olarak kollajen depolanmasıyla ilişkilidir. Yara iyileşmesinde kollajen yapımı, fibroblastlar tarafından 3-5 günde başlar ve yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca sürer. Kollajen yapımı, iyileşen yarada lökositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri (TTBF, FBF), Sitokinleri (IL-1), (TNF) içeren çeşitli faktörlerce uyarılır. Stokinlerden özellikle interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF) fibroblastlardan hem kollajen hemde kollajenaz yapımını uyarır.¹ Ayrıca stokinler, enflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Enflamasyonda en önemli medyatörler olarak görülen stokinler; IL-1, interlökin-8 (IL-8), TNF dir. IL-1 ve TNF'nin enflamasyonda ki en önemli etkileri; Endotel üzerinde lokal etkiler, sistemik akut faz reaksiyonları ve fibroblastlar üzerine etkidir. TNF aynı zamanda nötrofil aktivasyonu ve toplanmasına sebep olur. IL-8 kuvvetli bir kemoaktif olup nötrofillerin aktivatörüdür.¹

Büyüme faktörleri ve stokinlerin kemik rejenerasyonunda ki potansiyelleri halen araştırma konusudur. Bu faktörlerden bir çoğu TBF-beta, TTBF, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IBF-I) ve insülin benzeri büyüme faktörü-II (IBF-II) rejenerasyon süreçlerinde etkili olduğu gibi,⁷ kemik gelişimi ve rezorbsiyonuna da etkili olduğu belirlenmiştir.¹⁷ Kemik matriksinin bir çok büyüme faktörünü kapsadığı bilinmektedir. Bu büyüme faktörleri; FBF-alfa, FBF-beta, IBF-I, IBF-II, TBF-beta, TTBF ve kemik morfojenetik proteinlerini (MPD) içermektedir.¹⁰ Bazı büyüme faktörlerinin, birkaç kemik hücre tipini etkilediği belirlenmiştir. IBF-I ve IBF-II hem kemik hücreleri hemde diğer hücreler tarafından yapılmaktadır. Invitro olarak kollajen indirgenmesini de artırarak osteoblastlar tarafından matriks sentezini ve Tip I kollajen sentezini artırmaktadırlar, ayrıca osteoblast prokürsürleri için mitojeniktir.¹⁷

KAYNAKLAR

1. Ameto PS, Martinez-Hernandez A, Trelstad RL. Repair and regeneration in Anderson's pathology J. St. Louis Mosby. 1996.
2. Bonewold LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. Clin Orthop 1990 ; 250 : 261-276.

3. Centrella M, Mc Carthy TL, Canalis E. Transforming growth factor-beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis of osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 2869-2874.
4. Centrella M, Mc Carthy TL, Canalis E. Transforming growth factor-beta and remodeling of bone. *J Bone Joint Surg (USA)* 1991 ; 73A : 1418-1428.
5. Cho M-IL, Lin W-L, Genco RJ. Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. *J Periodontol* 1995 ; 66 : 522-530.
6. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins's pathologic basis of disease. London, WB Saunders Co. 5 th Ed. 1994
7. Faber-Ejman A, Soleman A, Abraham JA, Marikovsky M, Schwart M. Involvement of wound-associated factors in rat brain astrocyte migratory response to axonal injury: in vitro simulation. *J Clin Invest* 1996 ; 97(1): 162-171.
8. Ganong WF. Review of Medical Physiology. San Francisco. Prentice-Hall International. Inc. 17 th Ed. 1995.
9. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 7 th Ed. Terzime Eden Gökhan N, Çavuşoğlu H. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 1986 : 73-84.
10. Hauschka PV, Mavrakos AE, Lafroti MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix: Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin separese. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 12665-12674.
11. Hock JM, Canalis E, Centrella M. Transforming growth factor-beta stimulates bone matrix opposition and bone cell replication in cultured fetal rat calvariae. *Endocrinology* 1990 ; 126 : 421-426.
12. Huncy J, Norayanan A, Jones K, Page R. Effect of epidermal growth factor on the synthetic activity of human fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1980 ; 632 : 227-233.
13. Matsuda N, Lin W-L, 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.
14. Mc Allister JT, Olson MS. The functional interaction of EGF and PDGF with bradykinin in the proliferation of human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1995 ; 66 : 429-437.
15. Oates TW, Rouse CA, Cochran DL. Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *J Periodontol* 1993 ; 64 : 142-148.
16. Rutherford RB, Traid-Smith MD, Ryan ME, Charette MF. Synergistic effects of dexamethasone on platelet-derived growth factor mitogenesis in vitro. *Arch Oral Biol* 1992 ; 37 : 139-145.
17. Wozney JM. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. *J Periodontol* 1995 ; 66 : 506-510.