فاکتورهای رشد و پریودنتولوژی امروز

دکتر مژگان پاک نژاد*- دکتر رضا رنجبر**

*استادیار گروه پریودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

**دندانپزشک

Title: Growth factors and new periodontology
Authors: Paknejad M. Assistant Professor*, Ranjbar R. Dentist
Address: Dept. of Periodontology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences
Abstract: Growth factors are biological mediators that have a key roll in proliferation, chemotaxy and differentiation by acting on specific receptors on the surface of cells and regulating events in wound healing.They can be considered hormones that are not released in to the blood stream but have one a local action. Some of these factors can regulate premature change in GO to G1 phase in cell devesion cycle and even may stimulate synthesis of DNA in suitable cells. Growth substances, primarily secreted by fibroblasts, endothelial cells, macrophages and platelet, include platelet derived growth factor (PDGF), insulin like growth factor (IGF) transforming growth factor (TGF)α and β and bone morphogenetic proteins BMPs that approximately are the most important of them. (BMP)s could be used to control events during periodontal, craniofacial and implant wound healing through favoring bone formation
According toLynch, combination of PGDF and IGF_1 would be effective in promoting growth of all the components of the periodontium.
The aim of this study was to characterize growth factor and review the literature to determine the mechanism of their function, classification and application in implant and periodontal treatment.
Key words: Growth factors - Regeneration of periodontal defects – Osseo integration
Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences, Vol.12, No.1, 1999

چکیده

فاکتورهای رشـــدی دسـته‌ای از مدیاتورهـای بیولـوژیکـی هسـتند کـه نقـش کلیـدی در پرولیفراسـیون، کموتاکسـی و دیفرانسیاسیون سلولها دارند. آنها از طریق رسپتورهای خاصی که بر روی سطح سلولها قرار گرفته‌اند عمل کرده و مراحـل Healing را هدایت می‌کنند. فاکتورهای رشد را می‌توان هورمون‌هایی خواند که به داخل جریان خون آزاد نشـده و صرفـاً بطور موضعی عمل می‌کنند؛ بعضی از این فاکتورها موجب تغییر زودرس فاز G_0 به G_1 در طی تقسیم سلولی شده و حتـی توانایی تحریک سنتز DNA در سلولهای مناسب را دارند. این مدیاتورهـا ابتـدا توسـط سـلولهایی چـون فیبروبلاسـت، سلولهای اندوتلیالی، ماکروفاژها و پلاکت‌ها ترشح شده و بر این اساس شامل انواع مختلفی به شرح زیر می‌باشد:
فاکتورهای رشد ناشی از پلاکت‌ها (PDGF)، فاکتور رشد مشابه انسولین (IGF)، Transforming Growth Factor ($TGF\alpha, \beta$) و Bone Morphogenetic Protein (BMPs)؛ کـه در ایـن میـان BMPs تقریبـا از مـهمترین فاکتورهـا محسوب می‌شوند که از طریق تحریک تشکیل استخوان، کنترل و ترمیم بهتر درمانهای پریودنتال، کارنیوفاشیال و ایمپلنت را موجب می‌شوند. به اعتقاد Lynch ترکیبی از دو فاکتور PGDI و IGF-1 جهت رشد تمامی اجـزای پریودنشـیوم مؤثـر می‌باشد.
هدف از این مقاله، شناخت بیشتر فاکتورهای رشد و مروری بر مطالعات انجام شده به منظور ارائه تقسیم‌بندی، مکانیسـم عمل و کاربرد آنها در درمانهای پریودنتال و ایمپلنت می‌باشد.
کلیدواژگان: فاکتورهای رشد- بازسازی ضایعات پریودنتال-- ایمپلنت

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران- دوره ۱۲ شماره اول سال ۱۳۷۸

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]

مقدمه

از سالیان دور بازسازی پریودنشیوم غایت آمال پریودنتیست‌ها بوده است و در دو دهه اخیر نیز گامهای مؤثری در نیل به این هدف برداشته شده است؛ از جمله ارائه انواع مختلف آلوگرافت‌ها و (Guided Tissue Regeneration) (GTR) شاهدی بر این مدعا می‌باشد. با این همه هیچ یک مفهوم واقعی رژنریشن پریودنشیوم را برآورده نکرد؛ اما در سالهای اخیر فاکتورهای رشد (Growth Factors) روزنه امیدی را در جهت حل این مشکل باز کرده است.

انقلابی که در مهندسی ژنتیک ایجاد شد، باعث گردید تا مقادیر زیادی پلی‌پپتید فوق‌العاده پرقدرت شناسایی و ساخته شوند؛ این پلی‌پپتیدها از نظر عمل به دو گروه بزرگ تقسیم می‌شوند:

۱- سیتوکین‌ها که عملی اصلی آنها اثر تنظیمی‌روی سلولهای بالغ است و خود به دو دسته تقسیم می‌گردند:

الف) **لنفوکین‌ها** که توسط لنفوسیت‌ها ساخته می‌شوند؛ مانند اینترلوکین ۲

ب) **منوکین‌ها** که توسط منوسیت‌ها ساخته می‌شوند؛ مانند اینترلوکین ۱

۲- فاکتورهای رشد که عمل اصلی آنها تقویت تمایز و تکثیر سلولهای پیش ساز نابالغ است؛ مانند فاکتور رشد فیبروبلاست

از زمانی که مشخص شد بعضی از سیتوکین‌ها خواص فاکتورهای رشدی را هم دارند، این مرزبندی به هم خورد؛ ولی به طور کلی از نظر ساختمانی ۳۰ پپتید شناخته شده که با اصطلاح سیتوکین، به پنج گروه بزرگ تقسیم می‌شوند:

۱- انترفرون‌ها
۲- فاکتورهای محرک کولونی در دستگاه خون ساز
۳- اینترلوکین‌ها
۴- عوامل نکروزکننده تومور
۵- فاکتورهای رشد

شایان ذکر است که به عکس هورمون‌های اندوکرین که معمولاً نقطه هدف یا محل عملشان با محل ترشح آنها فاصله زیادی دارد، سیتوکین‌ها تمایل دارند به طور موضعی عمل کنند که این عمل به دو صورت زیر انجام می‌گیرد:

- **پاراکرین:** در درون محدوده کوچکی از سلولها عمل می‌کند.
- **اتوکرین:** فقط درون همان سلولی که سیتوکین را تولید کرده عمل می‌کند(۱).

فاکتورهای رشد

این گروه از پلی‌پپتیدها یک دسته مدیاتورهای بیولوژیکال طبیعی هستند که کلید تنظیم کننده وقایع سلولی از قبیل مهاجرت، پرولیفراسیون، کموتاکسی، دیفرانسیاسیون، سنتز پروتئین‌ها و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی را از طریق رسپتورهای اختصاصی سطح سلول مذکور عهده دار می‌باشند.

آنها با عملکرد مستقیم بر روی سلولهای خفته و سلولهای اجدادی به طور بنیادین براساس ماهیت اصلی خود ساخت مجدد انساج را نقش می‌زنند.

مکانیسم عمل

هر فاکتور رشد از طریق گیرنده مخصوص به خود عمل می‌کند و همان طور که اشاره شد این گیرنده در سطح سلول هدف واقع شده است. گیرنده که به فاکتور رشد متصل است، پیامی‌را به داخل سلول منتقل می‌کند؛ این پیام سبب تغییر در رونویسی ژن‌ها، سنتز پروتئین و وضعیت متابولیک سلول می‌شود.

بعضی از این فاکتورها با تأثیر در چرخه سلولی باعث تغییر زودرس فاز G_1 به G_0 می‌شوند و از این طریق سبب فعالیت سلولهای در حال استراحت مثل استئوسیت می‌گردند؛ ولی گروهی از فاکتورها، (از قبیل IGE_1) به عنوان فاکتور پیش برنده شناخته شده‌اند و این بدان معنی است که پیشرفتی فراتر از G_1 داشته‌اند و حتی سبب سنتز DNA در سلولهای مناسب می‌شوند.

با این عمل در بسیاری از وقایع سلولی (از قبیل

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]

Migration دیفرانسیاسیون و Remodeling نسجی دخالت و در مراحل مختلف ترمیم شرکت می‌کنند.

فاکتورهای رشد قادرند میزان تظاهر و میل ترکیبی گیرنده های یکدیگر را تنظیم کنند وبدین وسیله ایجاد یک پاسخ کاملاً هماهنگ را موجب می‌شوند.

بسیاری از این فاکتورها توسط استخوان ساخته می‌شوند و در ماتریکس استخوان ذخیره می‌گردند و متعاقباً در عمل Remodeling ایفای نقش می‌کنند؛ به عنوان مثال در روند تحلیل استخوان توسط استئوکلاست‌ها، فاکتورهای رشدی ذخیره آزاد می‌شوند و سبب تبدیل Osteoprogentor cells به استئوبلاست می‌گردند؛ و در نهایت استئوبلاست‌ها دوباره موجب تشکیل استخوان (به میزانی که تحلیل رفته)، می‌گردند.

تحقیقات نشان داده است که فاکتورهای رشد، عمل تنظیم تشکیل موضعی استخوان را از طریق تحریک فعالیت و تکثیر استئوبلاست‌ها انجام می‌دهند.

انواع فاکتورهای رشد

تاکنون بیش از ۲۵ نوع فاکتور رشد شناخته شده‌اند که بعضی از آنها عبارتند از:

- Bone Morphogentic Proteins (BMPs)
- Platellet Drived Growth Factor (PDGF)
- Epidermal Growth Factor (EGF)
- Fibroblast Growth Factor Basic (FGFs)
- Fibroblast Growth Factor Acidic (FGFs)
- Transforming Growth Factor (TGFα,β)
- Insulin Like Growth Factor I, II (IGF I, II)
- Cementum Drived Growth Factor (CGF)

که اینک پس از مروری بر فاکتورهای رشد استخوان به به شرح برخی از آنها می‌پردازیم.

فاکتورهای رشد استخوان و عملکرد آنها در بازسازی پریودنشیوم

تنظیم حجم استخوان ناشی از تعادل مداوم بین تشکیل و تحلیل آن می‌باشد و در این خصوص دو مکانیسم وجود دارد:

۱- مکانیسم تنظیم کننده سیستمیک توسط هورمون‌های تنظیم کننده فسفر و کلسیم

۲- مکانیسم تنظیم کننده موضعی توسط فاکتورهای رشد

نسوج اسکلتال یک منبع غنی فاکتورهای رشد از قبیل پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان BMPمی‌باشند(۲)؛ این فاکتورها به مقدار زیاد در ماتریکس خارج سلولی استخوان ذخیره می‌شوند و دارای اثرات مهمی‌بر روی سلولهای استئوبلاستیک مجاور (عمل پاراکرین) و یا روی خود سلولهای تولیدکننده (عمل اتوکرین) می‌باشند . این فاکتورهای ذخیره‌ای، متعاقب روند تحلیل استخوان رها گشته و باعث تحریک و تکثیر استئوبلاست اولیه می‌شوند.

با توجه به این که این فاکتورها اثرات بیولوژیک مهمی‌بر روی سلولها و همچنین بر روی تنظیم رشد استخوان دارند، بر آن شدیم تا در این مقاله با تکیه بر ساختمان، اعمال فیزیولوژیک و اثر تنظیمی‌آنها، عملکرد این فاکتورها را در پریودنشیوم بررسی نماییم.

۱- Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)

این پروتئین که اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Urisst از ماتریکس استخوان دمینرالیزه جدا شد، توانایی القای استخوان سازی به طور اکتوپیک را دارد(۳).

الف) عملکرد BMPs

BMPs عموماً موجب تحریک پرولیفراسیون و مهاجرت سلولهای اولیه غیردیفرانسیه استخوان می‌شوند . در واقع عمل اصلی آنها دیفرانسیاسیون سلولهای مولتی پتانسیل غیر دیفرانسیه به سلولهای مورفوژنتیک استخوان و غضروف می‌باشد(۴).

همان طور که اشاره شد آنها دارای اثر دیفرانسیاسیون روی سلولهای اجدادی کندروسیت می‌باشند؛ به عنوان مثال BMP 2,4 باعث افزایش ترکیب سولفات در میان

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]

پروتئوگلیکان ها، افزایش سنتز کلاژن نوع II و افزایش mRNA برای تولید پروتئین‌های اصلی پروتئوگلیکان غضروف و بالاخره افزایش فتوتیپ سلول غضروفی می‌گردد.

این پروتئین‌ها سبب تمایز سلولهای فنوتیپ استئوبلاست می‌شوند و از طریق افزایش فعالیت آلکالین فسفاتاز پاسخ آنها را نسبت به BMPs بالا می‌برند(۵).

Okland در سال ۱۹۸۵ اعلام کرد که جداکردن BMP و ترکیب آن با استخوان اتوژن موجب افزایش موفقیت پیوند می‌شود(۵)؛ از سویی دیگر کمبود BMP باعث تأخیر در تمایز استخوان و احتمالاً یکی از دلائل موجه شکست در ترمیم شکستگیها می‌باشد(۴).

نقش پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان DVR/BMPs در مورفوژنز دندان

BMPs علاوه بر نقش مهمی‌که در استخوان سازی دارند، به احتمال بسیار زیاد در مورفوژنز سایر اعضا مانند پوست، قلب، مغز و دندان نیز ایفای نقش می‌کنند.

در این رابطه باید از DVR/BMP_2 نام برد که اولین بار در اپی تلیوم دندان، مزانشیم دنتال پاپیلا وترشحات ادنتوبلاست‌ها کشف گردید؛ همین طور DVR/BMP_4 که احتمالاً در مراحل ابتدایی مرفوژنزیس دندان نقش دارد، DVR/BMP_6 و بالاخره $DVR/BMP_{2,6}$ که ممکن است در تمایز سلولها و عمل ترشح ادنتوبلاست‌ها دخالت داشته باشد(۷).

ب) عملکرد BMPs

BMPs متشکل از یک خانواده ۱۲ پروتئینی مرتبط به هم هستند که از نظر توالی اسیدهای آمینه شباهتهای فراوانی با هم دارند . تاکنون ۱۲ نوع BMP شناخته شده که بیشترین مطالعه بر روی BMP_{2-8} صورت گرفته است. این پروتئین‌ها عبارتند از:

BMP_1
BMP_2 -BMP-2A
استئوژنین BMP_3
BMP_4 -BMP-2B
BMP_5
BMP_6
BMP_7 (OP-1)
BMP_8 (OP-1)
BMPg-12

RHBMP-2

نوعی دیگر از انواع BMP می‌باشد که با ماتریکس استخوان انسان ترکیب می‌شود و پتانسیل درمانی وسیعی برای بازسازی ضایعات استخوانی فک و کرانیوفاشیال دارد. این فاکتور سبب افتراق سلولهای پیشرو مزانشیمال داخل غضروف و سلولهای استخوان ساز می‌گردد.

RHBMP-2 توانایی تحریک کامل استخوان‌سازی به روشهای اندوکندرال و داخل غشایی را دارد. نکته جالب توجه در این رابطه، ارتباط مستقیم دوز و زمان کاربرد این فاکتور با میزان تشکیل غضروف و استخوان می‌باشد که از این خاصیت برای دستیابی به استخوان سازی بیشتر در زمان کوتاهتر می‌توان استفاده کرد.

تحقیقات نشان داده است که استفاده از RHBMP-2 در درمانهای رژنراتیو پریودونتال باعث افزایش تشکیل استخوان، سمان و PDL می‌شود؛ به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در دانشگاه Lomalinda صورت گرفت، به دنبال کاربرد RHBMP-2 منجمد در ضایعات استخوانی سگهای Beagle پس از ۸ هفته نتایج رادیوگرافیک حاکی از رادیواپاسیتی کامل ضایعه و نشان‌دهنده بازسازی کامل بود و حتی در اغلب موارد استخوان جدید که به علت اپاسیتی کمتر از استخوان قبلی قابل تمایز بود، از سطح استخوان نرمال نیز خیلی بالاتر قرار داشت.

در همین مطالعه مشاهدات هیستولوژیک نیز مؤید تشکیل استخوان، سمان و PDL به میزان ۴۰-۹۵٪ در گروه آزمایش در مقایسه با ۱۰-۲۰٪ رژنریشن گروه کنترل بود(۸).

در تحقیق دیگری مقایسه کاربرد RHBMP-2 با مامبران حکایت از بازسازی بیشتر استخوان درگروه درمان شده با RHBMP-2 داشت(۲).

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]

BMP-3:

استئوژنین نوعی دیگر از BMP است که محققین آن را از ماتریکس دندان موش صحرای Rat و استخوان گاو جدا کردند. این پروتئین در اسکلت سازی دوران جنینی و پس از آن نقش دارد(۹)

BMP-7(IP-1):

به میزان زیادی در کلیه وجود دارد و ممکن است به عنوان یک اندوکرین اثرات حیاتی خود را اعمال کند. این فاکتور در مغز هم وجود دارد که نشان‌دهنده نقش در احتمالی آن در تکامل در CNS است.

BMP-7 در مراحل مورفوژنتیک تکامل جنین انسان، بخصوص در بافتهای با منشأ مزودرم دخالت دارد. OP-1 غضاء بازال عروق جنین انسان لوکالیزه و در آن ذخیره می‌شود(۹).

۲- فاکتورهای شبه انسولین(IGFs)

دو نوع فاکتور رشد شبه انسولین شناخته شده‌اند که هر دو به مقدار فراوان در استخوان یافت می‌شوند. این دو فاکتور عبارتند از : IGF I و IGF II.

این فاکتورها (IGFs) دارای پروتئین تک رشته‌ای سرمی می‌باشد که در ۴۹٪ از توالی اسیدهای آمینه خود با پروانسولین شباهت ساختمانی دارد؛ همچنین ترشحات پلاسما یک منبع (IGFs) می‌باشد.

IGF I محصول استئوبلاست‌ها می‌باشد و به عنوان یک پیش‌رونده در چرخه سلولی موجب افزایش سنتزDNA و استئوبلاست‌ها، دیفرانسیاسیون پیوسنتزکلاژن نوع ۱، افزایش تشکیل ماتریکس استخوان و بالاخره محرک تشکیل استخوان در عضو مورد نظر می‌باشند(۱۰،۱۱).

این فاکتور بطور سینرژیک با دیگر فاکتورهای رشد، موجب افزایش رشد اپی درم و بافت همبند در بهبود زخم می‌شود (۱۲) و دارای خاصیت کموتاکتیک برای سلولهای PDL و نیز دارای اثرات قوی میتوژنیک بر روی فیبروبلاست‌های PDL می‌باشد.

IgGFii-Skeleta; Growth F, IGFII/SGF از نظر توالی اسیدهای آمینه یا بطور کلی از نظر ساختمانی شبیه به SGF است. شایان ذکر است که SGF از ماتریکس استخوان ولی IGFII از سرم به دست آمده است ولی هر دو مکانیسم مشابهی دارند.

نتایج نشان داده که IGFII محرک تکثیر سلول استخوانی و تشکیل استخوان می‌باشد و این مهم از طریق تحریک پرولیفراسیون سلولهای استخوان ساز، تحریک سنتز کلاژن نوع I در دودمان سلول استئوبلاستیک و افزایش پروکلاژن در سلولهای استخوانی صورت می‌پذیرد.

هورمون پاراتیروئیدیک محرک رهایی IGFII می‌باشد و هورمون‌های استروئیدی نیز باعث ترشح IGFII می‌گردند. در واقع این هورمون‌ها از طریق کنترل بر سنتز یا رهایی فاکتورهای رشد مذکور، در امر تشکیل موضعی استخوان نقش ایفا می‌کنند.

بطور خلاصه می‌توان گفت که IGFII در داخل استخوان وجود دارد؛ توسط سلولهای استخوانی تولید و روی سلولهای استخوانی عمل می‌کند و یک تنظیم کننده موضعی مهم برای متابولیسم سلول استخوانی به شمار می‌آید(۴،۱۰).

۳- PDGF فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها

این پروتئین اولین بار در پلاکت‌ها شناسایی شد. یک میتوژن برای همه سلولهای مزانشیمال و ازجمله استئوبلاست‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلولهای عضلانی صاف و سلولهای گلیال می‌باشد(۱۳).

اعمال فیزیولوژیک PDGF بر روی استخوان به شرح زیر است:

۱- باعث تحریک سنتز DNA پروتئین‌های کلاژنه و غیرکلاژنه می‌شود.

۲- باعث افزایش دمینرالیزاسیون ماتریکس استخوان ناشی از غضروف و تشکیل استخوان می‌شود(۱۴).

۳- محرک دوباره سازی سلولهای استخوانی و همچنین محرک تحلیل استخوان از طریق مکانیسم سنتز پروستاگلاندین می‌باشد(۱۰).

۴- عمل سینرژیک با FGIs دارد.

۵- از طریق افزایش سرعت مهاجرت سلولهای بافت

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]

همبند و افزایش سنتز DNA و رسوب کلاژن باعث بهبودی زخم می‌گردد.

۶- کاربرد این فاکتور در بیماران دیابتی موجب افزایش قدرت مهاجرت فیبروبلاست و تشکیل عروق موئینه می‌شود.

۷- دارای اثرات پرولیفراتیو بر روی فیبروبلاست PDL است.

۸- هیالورونیت یک پیش‌نیاز برای تشکیل پروتئوگلیکان‌های متراکم جهت ایجاد شبکه ماتریکس خارج سلولی است که PDGF فیبروبلاست‌های لثه را جهت سنتز هیالورونیت تحریک می‌کند؛ همچنین از ترکیب PDGF با GTR جهت درمان ضایعات کلاس ۳ فورکا استفاده نموده‌اند . در این مطالعه نشان داده شد که در گروه PDGF/GTR پس از ۸ هفته استخوان جدید به میزان ۸۰٪تشکیل شده بود که این میزان در گروه کنترل که از GTR تنها استفاده شده بود فقط ۱۴٪ گزارش شده است. (۱۵).

۴- Transforming G.E (TGFs)

یک خانواده بزرگ از پروتئین‌ها هستند که از پلاکت‌ها و جفت انسان، کلیه گاو و نسوج نئوپلاستیک جدا گردیده‌اند؛ دو پلی‌پپتید مهم آن β و FGT α می‌باشند.

این فاکتور بسته به سلول مورد نظر، متفاوت عمل می‌کند؛ به عنوان مثال محرک پرولیفراسیون سلولهای جنین جوجه و استئوسارکومای انسان و به عکس مانع از پرولیفراسیون سلولهای جنین موش و استئوسارکومای موش صحرایی (Rat) می‌باشد.

FGTα به عنوان یک فاکتور مانع از رشد انواع سلولهای اپی تلیالی، پرولیفراسیون آنها را مهار می‌کند؛ ولی در مقابل، سلولهای مزانشیمال را تحریک و با افزایش تشکیل بافت گرانوله در بهبودی زخم نقش فعال دارد(۱۱). تحقیقات Lynch نیز مؤید این است که FGTβ در روی زخم پوستی باعث مهار اپی تلیالیزاسیون مجدد می‌گردد؛ در حالی که سنتز کلاژن، بافت همبند و ساخته شدن عروق راتسریع می‌نماید(۲۱).

این فاکتور یک تنظیم‌کننده بزرگ تقسیم سلولی و متمایزکننده آنها می‌باشد و به عنوان یک فاکتور پولیوتروفیک شناخته می‌شود؛ بدین معنی که روند رشد سلول هم عمل تحریکی دارد و هم عمل مهاری؛ به عنوان مثال در غلظت پایین، محرک سنتز و ترشح PDGF و یا به عبارتی میتوژنیک می‌باشد؛ در حالی که در غلظت بالا با تغییر رسپتورهای PDGF مانع از رشد می‌شود.

۵- Fibroblast GF (FGF)

FGF اولین بار از غده هیپوفیز مغز استخراج شد. دو پروتئین مهم این گروه عبارتند از فاکتور رشد فیبروبلاست اسیدیک(aFGF) و بازیک (bFGF).

Golbes اعلام داشت که منبع FGF، استخوان است. bFGF توسط سلولهای استخوانی سنتز و درماتریکس خارج سلولی ذخیره می‌شود aFGF در سلولهای استخوانی وجود دارد ولی غلظت آن یک دهم bFGF است.

aFGF محرک تکثیر استئوبلاست‌ها می‌باشد. BFGF در عین این که یک میتوژن قوی برای سلولهای استخوانی است، توانایی تحریک آنژیوژنزیس و نئوواسکولاریزاسیون را هم دارد.

اثرات ترکیب PDGF و IGF_1 در رژنریشن ضایعات پریودنتال

رژنریشن ضایعات پریودنتال با هدف دستیابی به استخوان، PDL و سمان به طور همزمان روشی ایده‌آل در درمانهای پریودنتال محسوب می‌شود که استفاده از فاکتورهای رشد این هدف را عینیت بخشیده است.

از آنجا که هر یک از این فاکتورها علی رغم اشتراک در طیف وسیع اثراتشان، در بعضی زمینه‌ها اختصاصی تر عمل می‌کنند، ترکیب آنها می‌تواند مفیدتر واقع گردد که در این خصوص ترکیب PDGF و IGF1 را می‌توان نام برد.

نتایج مطالعات Lynch در سال ۱۹۹۱ و Glonnobile درسال ۱۹۹۴ نیز مؤید این نظریه می‌باشد. آنها دریافتند که استفاده موضعی از ترکیب این دو فاکتور بر روی سطح ریشه و استخوان پس از ۲ هفته تا ۶ ماه منجر به تشکیل مقادیر قابل ملاحظه ای از استخوان جدید در ضایعات عمودی همراه با رسوب سمان جدید می‌گردد؛ در حالی که

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]

در گروه کنترل که از ژل بدون فاکتور به عنوان پلاسبو استفاده شده بود، هیچ یک از موارد مذکور یافت نگردید.

در هفته پنجم اجتماع بزرگی از سلولهای شبه استئوبلاست در مجاورت استخوان جدید دیده شد. PDL بین سمان و استخوان جدید تشکیل شده بود که فیبرهای آن بصورت عمودی به درون هر دوناحیه فرو رفته بود.

مطالعات هیستولوژیک نیز حاکی از افزایش قابل ملاحظه هرسه پارامتر فوق بود؛ به عنوان مثال میزان متوسط تشکیل استخوان در گروه آزمایش۹۲۶ میکرون در مقایسه با گروه کنترل که فقط ۷۱ میکرون بود، گزارش گردید و طول لایه جدید سمان ۷۸۴ میکرون با پهنای ۱۰ میکرون بوده است؛ درحالی که در گروه کنترل اصولاً سمنتوم جدید ایجاد نشده بود.

گسترش کرونالی سمان جدید و مقدار کل استخوان جدید در گروه آزمایش ۵ هفته پس از جراحی ۵ تا ۱۰ برابر افزایش داشته است(۱۶). آنها چنین نتیجه گرفتند که ترکیب IGF1 و PDGF برای فیبروبلاست و استئوبلاست‌ها بطور بالقوه میتوژن است و به عنوان ماده‌ای کموتاکتیک عمل می‌کند بطوری که موجب پرولیفراسیون و افزایش مهاجرت آنها می‌شود و این از طریق دخالت در متابولیسم سلولهای تازه تشکیل شده سرعت می‌یابد(۱۷).

در مطالعه‌ای دیگر ترکیب این دو فاکتور با TPC منجر به افزایش ۲ تا ۳ برابر در مقدار تشکیل سمان و استخوان جدید در مقایسه با TPC تنها شده است(۱۶).

پس بطور خلاصه ترکیب IGF1 و PDGF دارای اثرات ذیل می‌باشد:

۱- این ترکیب می‌تواند ساخت DNA و سنتز پروتئین را در سلولهای استخوانی تنظیم و آنها را در جهت خاصی هدایت نماید.

۲- تجویز این ترکیب در یک منطقه استخوانی باعث تحریک سریع استئوژنز شده و ارتفاع و پهنای استخوان جدید را افزایش می‌دهد(۱۷).

۳- مصرف هر یک از فاکتورهای فوق در حین جراحی قادر به تحریک رژنریشن پریودنتال و ایجاد اتصالات جدید بین ساختمانهای مجاور شامل سمان، فیبرهای کلاژن و استخوان آلوئول در مراحل اولیه ترمیم ضایعات پریودنتال می‌باشد.(۱۸).

اثر فاکتورهای رشد در ترمیم استخوان اطراف ایمپلنت‌های TI

بدیهی است استفاده و کاربرد ایمپلنت منوط به وجود یک ریج مناسب با ارتفاع، عرض ایده آل و تراکم کافی استخوان است که در این رابطه تا به امروز (GBR) Guided Bone Regeneration علی‌رغم مشکل بودن روش کار، گرانی هزینه درمان و صرف زمان بیشتر رایجترین و موفق‌ترین درمان بوده است؛ اما با پیدایش فاکتورهای رشد افق تازه‌ای باز شد که در این حیطه ایمپلنت نیز دریچه‌ای دیگر را گشود.

فاکتورهای رشد نه تنها میزان موفقیت ایمپلنت را از طریق تحریک رشد استخوان اطراف ایمپلنت افزایش می‌دهد بلکه اگر روزی بتوانیم فیکسچرهای آغشته به فاکتورهای رشدی را روانه بازار کنیم، وقوع پدیده Oseo integration (Oi) را نیز تضمین کرده‌ایم.

شایان ذکر است که در این رابطه دستیابی به یک Oi موفق در تحقیقی که با استفاده از ژل متیل سلولز همراه با ۴ میکروگرم IGF1 و PDGF بر روی سطح فیکسچر بلافاصله قبل Implantation صورت گرفت، این فرضیه را تثبیت کرد.

Lynch در سال ۱۹۹۱ بطور کلینیکی نشان داد که فاکتورهای رشد باعث بازسازی استخوان اطراف ایمپلنت‌های دندانی می‌شود.

Berman نیز ضرورت استفاده از مواد محرک و سازنده استخوان جدید را جهت رشد در فضای اطراف ایمپلنت مورد تائید قرار داده است(۱۹). در این راستا در مطالعه‌ای مشاهده کردند که PDGF باعث تشدید تکثیراستئوبلاست‌ها و همچنین چسبندگی فیبروبلاست‌های لثه ای به دیسک‌های آلیاژی با سطح متخلخل شده است.

با توجه به مطالب فوق استفاده کلینیکی از ترکیب PDGF/ IGF1 در اطراف ایمپلنت‌های Ti می‌تواند منجر به وقوع سریع یک Oi مناسب بین استخوان و ایمپلنت بخصوص در مکانهایی که تراکم استخوان کم است، شود.

در شرایطی که Augmentation سطح خارجی

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]

استخوان لازم باشد، ترکیب DGF/ IGF1 با GTR نیز می‌تواند مفید واقع گردد(۱۹).

نتیجه‌گیری

بطور کلی نتایج حاصل از مطالعات و تحقیقات محققین درباره فاکتورهای رشد عبارت است از:

۱- نسوج اسکلتی یک منبع بزرگ فاکتورهای رشد پلی‌پپتیدی هستند.

۲- فاکتورهای رشد پلی‌پپتیدی می‌توانند به تنهایی یا به صورت ترکیب با سایر عوامل درمانی در درمان استئوپروز و ضایعات پریودنتال مورد استفاده قرار گیرند.

۳- عمل اصلی BMPs، دیفرانسیاسیون سلولهای چند عاملی اندیفرانسیه به سلولهای تشکیل‌دهنده استخوان و غضروف و در نهایت تشکیل استخوان است.

۴- RHBMP-2 یک عامل عمده برای تحریک رژنراسیون تنظیم‌کننده ساختمان دندانی در مدت رشد و نمو دندان انسان می‌باشد.

۵- اعضای خانواده DVR ممکن است نقش تنظیم‌کننده را در مدت رشد و نمو دندان انسان داشته باشند.

۶- FGFs دارای قدرت میتوژن و کموتاکتیک بر روی سلولهای اپی تلیال و سلولهای مزانشیم مختلف از قبیل استئوبلاست‌ها و فیبروبلاست‌ها و کندروسیت‌ها می‌باشند و دارای اثرات قوی آنژیوژنز و نئوواسکولاریزاسیون هستند.

۷- PDGF دارای اثرات پرولیفراتیو، کموتاکتیک و میتوژنیک بر روی فیبروبلاست‌های پریودنتال لیگامنت است؛ همچنین باعث سنتز پروتئین و افزایش دمینرالیزه شدن ماتریکس استخوان القا شده از غضروف و تشکیل استخوان می‌گردد.

۸- TGF α به عنوان یک تنظیم کننده بزرگ تقسیم سلولی و تمایز آنها عمل می‌کند و یک فاکتور پلیوتروفیک است.

۹- IGFs فراوانترین فاکتورهای ماتریکس استخوان هستند و باعث تحریک استخوان از طریق پرولیفراسیون، دیفرانسیاسیون استئوبلاست‌ها و بیوسنتز کلاژن نوع یک می‌شوند.

۱۰- IGF1 به عنوان یک پیش برنده چرخه سلولی نقش مهمی‌در سنتز استئوبلاست‌ها و DNA دارد.

۱۱- اثرات درمانی ترکیب فاکتورهای رشد از قبیل DGF/IDF$_1$ بسیار بیشتر از کاربرد جداگانه آنها است و این ترکیب باعث تحریک ترمیم استخوان در اطراف ایمپلنت می‌شود.

۱۲- ترکیب PDGF/GTRدر درمان ضایعات فورکیشن سریعتر و مؤثرتر از GTR می‌باشد.

۱۳- تحقیقات آینده باید در مورد شناخت بیشتر فاکتورهای رشد، میزان دوز مصرفی و زمان کاربرد، ترکیب این فاکتورها با روشهای مختلف پریودنتال رژنریشن معطوف گردد.

منابع:

1- Windebank K. The cytokins are coming. Arch Dis Child 1990; 56: 1283-5.
2- Sigurdsson Tj. Periodontal regenerative potential of space- providing expanded polytetrafluorethylen membranes and recombinant human bone morphogenetic proteins. J Periodontol 1995; 66(6): 511-521.
3- Urist MR. Bone formation by autoinduction. Sceince 1965; 150: 893-899.
4- Ginnobile WV. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. J Periodontol 1996; 67: 545-553.
5- Wozney JM. The patential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. J Periodontol 1995; 66: 506-510.
6- MC Carthy JG. Plastic surgery. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1990 .
7- Heikinheimo K. Stage- specific expression of decapentaplegic-Vg-related genes 2,4 and 6 (bone morphogenetic proteins 2,4,6) during human tooth morphogenesis. J Dent Res 1994; 73(3): 590-597.
8- Sigurdsson Tj. Periodontal repair in dogs: recombinant human bone morphogenetic protein- 2 significantly enhances periodontal regeneration. J Periodontol 1995; 66:131-138
9- Ripamont U, Periodontal regeneration: potential role of bone morphogenetic proteins. J Periodont Res 1994; 29: 225-

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]

235.
10- Mohan S. Bone growth factors. Clin Orthop 1991; 263: 30-48.
11- Caffesse RG. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. Periodontology 2000 1993; 1: 69-79.
12- Lynch SF. Growth factors in wound healing single and synergistic effects on partial thickness poroine skin wound. J Clin Invest 1989; 84: 640.
13- Robbins. Pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1994; 35-92, 1216-17.
14- Celeste AJ, Taylor R. Molecularcloning of BMP-8^ A protein present in bovine bone which is highly related to the BMP-5/6/7 subfamily of osteoinductive molecules. J Cell Biochem 1992;(Suppl):167.
15- Park Jb. 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.
16- Lynch SE. The role of growth factors in periodontal repair and regeneration. In: Polson amed periodontal repair and regeneration. Current Status and Directions. Chicago: Quintessence Books; 1994.
17- Lynch SE .A combination of platelet- derived and insulin- like growth factors enhances periodontal regeneration. J Clin Periodontol 1989 Sep; 16(8): 545-548.
18- Lynch SE. The effects of short- term application of a combination of platelet- derived and insulin- like growth factors on periodontal wound healing. J Periodontol 1991; 62(7):458-467.
19- Lynch SE, Buser D. The effects of growth factors on bone regeneration around implants. J Periodontol 1991 Nov; 62: 710-716.

****

حضرت امام صادق (ع) فرموده‌اند:

به خداوند امیدوار باش

به قسمی که امیدت تو را بر معصیت او جری نکند

و از خدا بترس

به نحوی که ترست تو را از رحمت او مایوس نکند

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2025-04-19]