

FİZİKSEL TIP

KEMİK YAPISI VE KEMİK DÖNGÜSÜ ÜZERİNE BİR DERLEME

A REVIEW OVER BONE STRUCTURE AND TURNOVER

H. Fatih ÇAY MD*, Nebahat SEZER MD*

* Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi IV. FTR Kliniği

ÖZET

Kemik doku karakteristik sertliği ve esnekliği sayesinde vücut için gerekli olan mekanik, koruyucu fonksiyonları olan bir dokudur. Bunun yanı sıra kemik doku hem kendi canlılığını devam ettirmek hem de vücut için gerekli iyon dengesini sağlamaya yönelik metabolik fonksiyonlara da sahiptir. Tüm bu fonksiyonların yerine getirilmesi için kemik döngüsü denen ve programlı olarak devam eden fizyolojik olayların gerçekleştiği bir süreç mevcuttur. Bu süreç üzerine hem sistemik hem de lokal olarak etki eden bir takım faktörlerin olduğu bilinmektedir. Kemik döngüsü, kemik dokunun canlılığının devamı için gerekli olmasının yanı sıra; bu döngü içerisinde bazı olumsuz etkiler sonucunda özellikle metabolik kaynaklı iskelet sistemi hastalıklarının patogenezinin anlaşılması açısından da önemlidir. Bu derlemede kemik yapısı, döngüsü ve bu döngüye etki eden faktörler anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Kemik yapısı, kemik döngüsü.

SUMMARY

Bone with its characteristic toughness and elasticity has important mechanic and protective functions for body. Additionally, both for maintenance of its own survival and for homeostasis of ions in body fluids bone tissue has an important metabolic function. Bone turnover, is a process in which some programmed physiologic events continue, is the main mechanism to achieve metabolic functions of the bone. Both systemic and locally acting factors are present to modulate some of events of bone turnover. Bone turnover process is also important for understanding the pathogenesis of some skeletal system diseases; especially the metabolic diseases. In this review, we try to summarize bone structure, turnover and the factors acting on bone turnover process.

Key words: Bone structure, bone turnover.

KEMİK YAPISI

Kemik vücuttaki en sert dokulardan birisidir ve strese karşı koyma yeteneği itibarıyla kırıldak dokudan sonra ikinci sırada gelmektedir.(1) Kemik dokunun 3 önemli fonksiyonu vardır;

1. Mekanik fonksiyon : İskelet kaslarının tendonlarına yapışma yeri sağlaması ve bu kasların kontraksiyonu ile oluşan kuvvetlerin vücut hareketlerine yönlendirilmesi.
2. Koruyucu fonksiyon : Kranium ve toraks boşluğundaki iç organların ve diğer yumuşak dokuların korunması. Kemik iliğini barındırarak kan elemanlarının oluşumuna uygun ortam hazırlaması.
3. Metabolik fonksiyon: Kalsiyum , fosfat ve diğer iyonların depolanması ; bu iyonların vücut sıvılarındaki homeostazının sağlanması. (1,2)

Anatomik olarak vücuttaki kemikler kabaca ikiye ayrılabilir: Yassı kemikler (kafatası, skapula, mandibula vs.) ve uzun ke-

mikler (tibia, femur, humerus). Uzun kemiklerin incelenmesi sırasında her iki ucun genişleme gösterdiği görülebilir. Bu genişleme gösteren uçlara epifiz denmektedir. Kemikğin ortasındaki tüp şeklindeki uzun bölgeye diafiz (midshaft) denir. Epifiz ile diafiz arasında kalan bölgeye ise metafiz adı verilir. Büyümekte olan kemik yapıda epifiz ile metafiz arasında kalan bir kırıldak tabaka vardır ki buna epifizyel kırıldak (growth plate) denir. Bu bölgede yer alan proliferatif hücreler ve genişleme gösteren kırıldak matriksi kemik yapının uzunlamasına büyümesinden sorumludur. (2)

Kemikğin dış kısmında yoğun, kavitasyon gösteren yapıların olmadığı sert ve kalsifiye bir doku tabakası vardır ki bu tabakaya kompakt kemik tabakası (kemik korteksi) denir. Kemikğin diafizinde bu yapının iç kısmında, kemik iliğinin depolandığı medüller kavite vardır. Metafiz ve epifize doğru gittikçe, kemik korteksi progressif olarak incelik ve bu yapının iç yüzeyini ince kalsifiye trabeküler kemik yapı alır. Vertebral kemik yapısında kortikal ve trabeküler kemik oranları yaklaşık %50 civarında iken, femur boynunda trabeküler kemik oranı %30, kor-

tikal kemik oranı ise %70 civarındadır. Kortikal kemik ile trabeküler kemik, histolojik olarak aynı elemanlardan oluşurlar. Ancak bu yapıların organizasyonları farklıdır. Kompakt kemikte kalsifikasyon oranı %80-90 arasında iken trabeküler kemiğin sadece %15-25'i kalsifiye halindedir. Kortikal kemik daha çok mekanik ve koruyucu özellikleri ile ön planda iken, trabeküler kemik esas olarak metabolik fonksiyonların yoğun olduğu yapıdır. Trabeküler kemik iskelet yapının %20'sini; kemik döngüsünün olduğu ortamın ise %80'ini oluşturmaktadır. (2,6)

Kemik matriksi organik ve inorganik bileşenleri olan bir yapıdır. Matriks kuru ağırlığının yaklaşık %50'si inorganik madde tarafından oluşturulmaktadır.(1) İnorganik yapı içerisinde yüksek oranlarda kalsiyum ve fosfat bulunur. Bu moleküller kemikte hidroksiapatit kristali $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ oluştururlar. Bu kristal yapıların 20-40 nm uzunluğa ve 3-6 nm genişliğe sahip iğne-biçimli kristaller olduğu bilinmektedir. Kalsiyum ve fosfatın yanısıra magnezyum, bikarbonat, sodyum, hidroksil, potasyum, klor, sitrat ve flor da inorganik kemik matriksi içinde yer almaktadır. Hidroksiapatitlerin yüzey iyonları hidrate olmuş durumdadır. Oluşan bu tabakaya hidrasyon tabakası (kabuğu) denir. Bu katman, kristaller ile vücut sıvıları arasındaki iyon değişimini sağlar. Kemik matriksinin inorganik komponentinin yaklaşık %90-95'lik kısmı tip I kollajenden oluşmaktadır.(1,3) Kollajen dışında organik matriks yapı içerisinde amorf yapıda bir yerel madde vardır ki, bu madde glikozaminoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur. Matrikse ait non-kollajenöz kısımda serumdan geçiş gösteren albümin ve 2-HS glikoproteinler, -karboksiglutamik asit içeren kemik GLA proteini (BGP), osteokalsin ve bir matriks GLA proteini, glikoprotein yapıda olan osteonektin, bir fosfoprotein olan osteopontin, sialoproteinler, trombospondin ve özellikleri tam anlaşılamamış diğer bazı proteinler bulunmaktadır(5). Bunların bir kısmı kalsiyuma sıkıca bağlanırlar ve kemik matriksinin kalsifikasyonundan sorumludurlar. Kondroitin-4 sülfat, kondroitin-6 sülfat ve keratan sülfat kemik dokuya ait glikozaminoglikanlardır.(1)

Osteoblastlar kemik matriksin organik kısmının sentezinden sorumlu olan hücrelerdir. Bu hücreler, fonksiyonel olarak kemik oluşum ve remodeling için gerekli olan başta tip I kollajen ve diğer non-kollajenöz proteinleri ve proteoglikanları salgılayan hücrelerdir.(4) Kemiğin inorganik komponentinin de-

polanması canlı osteoblastların varlığına bağlıdır. Osteoblastların orijinleri lokal mezenkimal kök hücreleridir. Uygun stimülasyon ile bu hücreler önce preosteoblastlara sonra da matür osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar bir kemik matriksinin etrafında dizilmiş olarak bulunurlar. Bu matriks etrafındaki osteoblastlarca sentezlenmiş ancak henüz kalsifiye olmamıştır. Bu dokuya organik komponent ya da osteoid doku denir. Bu tür bir doku, dokunun sentezi ile kalsifikasyonu arasındaki dönemde ortaya çıkar ki, bu döneme osteoblast matürasyon periyodu denir ve ortalama olarak 10 gün kadar sürer. (1,2) Osteoblastların sitoplazmik uzantıları mevcuttur ve bu uzantılar diğer osteoblastlar ve osteositler ile ilişki kurmasını sağlarlar. Osteoblastların hücresel uzantıları arasında gap junctions adı verilen bağlantılar vardır. Bu bağlantılar sayesinde kemik yüzeyinde sanki tek bir hücre tabakası gibi davranan bir katman oluşturulur. Osteoblastların öncü hücreleri olan preosteoblastlar da kemik yüzeyinde bulunurlar ve bu iki hücre tipi kemiğin yüzey hücreleri (bone-lining cells) olarak adlandırılırlar.(4) Osteoblastlara ait plazma membranı, karakteristik olarak yüksek alkalen fosfataz aktivitesine sahiptir. Bu aktivite özellikle kemik matriks sentezi sırasında doruk noktaya çıkar, serum alkalen fosfataz düzeyi, kemik formasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Osteoblast plazma membranında ,paratiroid hormon (PTH) reseptörleri yüksek oranda bulunurlar. Bu membranda kalsitonine ait reseptör yoktur. Osteoblast hücre çekirdeğinde ise Vitamin-D₃ ve östrojen reseptörleri bulunmaktadır.(1,2) Osteoblastların ortalama fonksiyonel yaşam süreleri türe göre değişkenlik göstermekte olup insanlarda ise 8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Karakteristik olarak aktif insan osteoblastı yaklaşık olarak 15 mm kalınlığındaki osteoid tabakayı günde 0.5-1.5 m hızında üretmektedir. Bunun sonucunda ortalama osteoblast yaşam süresinin 15 gün olduğu söylenebilir. (4)

Osteositler en basit tanımları ile kendilerini, kendi sentezledikleri kemik matriks içine hapsedilmiş olan osteoblastlardır. Her bir osteosit, kemik lamellar yapısı arasına yerleşmiş olan laküna adı verilen boşluklarda yer alır. Ultrastrüktürel yapı itibarıyla osteositler erken dönemde (matriks sentezlendikten sonraki ilk dönemlerde) kendisini oluşturan osteositlerin tüm özelliklerini sergilerler. Osteositlerin mikroflaman yapıda uzantıları mevcuttur ve bu mikroflamanlar, kemik matriksinin oluşumu esnasında henüz kalsifikasyon oluşmadan önce organize olmaktadır. Kalsifikasyon sonucunda organize olan bu

yapılar, ince kanalcıklardan oluşan bir ağ oluşturmaktadır. Osteositlerin bu mikrofilamanları arasında da gap junction vardır. Gap junction yapısı Connexin-43 adlı bir proteinden ibarettir ve osteositlerin arasında ilişki kurulmasını sağlar.(2,4) Ayrıca bu mikrofilaman uzantılar osteositlerin periosteumu döşeyen hücreler ile ilişki kurmasını da sağlamaktadır. Laküner ve kanaliküler sistemin yüzey alanı her 1 litre kalsifiye kemik matris hacmi için en az 250 m²'dir. Bu geniş alan sayesinde, kemik metabolizması ile bu metabolizmanın homeostazisi için gerekli olaylar hızlı ve etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir.(4)

Osteositlerin canlılığı etraftaki kemik matris yapının devamlılığı için oldukça önemlidir. Osteositlerin, kemiğin kimyasal ve mekanik çevresinde olan değişikliklere karşı çok hızlı yanıtlar ürettiğini ve bu hücrelerin bu özellikleri ile kemiğin çevresel değişkenlere karşı geliştireceği adaptif fonksiyonlarda yönetici rol oynadıkları saptanmıştır. Öyle ki, in-vivo çalışmalar ile mekanik stres uygulanan kemik dokuya ait osteositlerin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin arttığı, kemiğin kullanılmadığı yani mekanik stresten yoksun kaldığı durumda ise kollajenaz aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Osteitin ölümü etrafındaki kemik matrisin rezorpsiyonu için gerekli olayların başlamasına yol açar.(1,4)

Osteoklastlar kırık ve kemik dokunun rezorpsiyonundan sorumlu olan hücrelerdir. Bu hücreler morfolojik ve fonksiyonel özellikleri diğer monositik fagosit hücrelere benzerler ve kemiğe özgün makrofajlar gibi çalışırlar. Osteoklastlar dev hücreler olup hacimleri 200.000 m³'e kadar ulaşabilmektedir. Multinükleer yapıları bu hücrelerin önemli özelliklerinden birisidir. Her bir osteoklast içinde 2-50 arasında nükleus bulunmakta ve bu sayı 100'e kadar çıkabilmektedir.(3) Bu geniş hücreler kemik yüzeyine doğru migrasyon gösteren irregüler kaviteler oluşturur ve bu kaviteler içerisinde lokalize olurlar. Bu kaviteler Howship's lakünesi olarak adlandırılırlar. Aktif haldeki bir osteoklast günlük ortalama olarak 100 m yol alabilir, 300 m çapında bir kavite oluşturabilir ve 200.000 m³ hacminde kemik rezorbe edebilir. Bu miktardaki bir kemik hacminin oluşabilmesi için osteoblastların 7-10 defa hayat siklusu geçirmeleri gerektiği bilinmektedir.

Hematopoetik kök hücrelerin makrofaj serisinden uygun uyarılar ile osteoklastlar gelişmektedir. Makrofaj-koloni stimulan faktör (M-CSF) yüksek seviyelerde osteoklast gelişimini inhibe

edici özelliğe sahipken, uygun konsantrasyonlarda bu hücrelerin oluşumunu ve devamlılığını sağlamaktadır. Ancak M-CSF tek başına bu hücrenin oluşumu için yeterli değildir. Progenitör hücrelerin osteoklastik hücre serisine doğru yönlenebilmesi ve kalsitonin reseptörü ile karbonik anhidraz II enzim aktivitesini sergileyebilmeleri için, bir takım lokal uyarılara ihtiyaç vardır. Bu uyarıların arasında en önemlisi ortamda kemik stromal hücrelerinin veya osteoblastların bulunmasıdır. Burada kemik hücre yüzeyinde bulunan osteoklast farklılaşma faktörünün (ODF) mevcut olduğu saptanmıştır. Osteoklast hücre serisinin oluşumunda etkili olan sistemik faktörler arasında 1,25-dihidroksi vitamin D₃, paratiroid hormon ve tümör nekrotizan faktör (TNF) sayılabilir. Buna ek olarak sitokinlerden interlökin-6 ve interlökin 11 osteoklast hücre gelişimi için etkilidirler. Osteoklastlara ait en önemli özellik, hücre membranının hücre merkezine doğru derin katlantılar oluşturması ve kemik dokuya birebir temasta olan hücre yüzeyinin aldığı kıvrık şekil itibarıyla bu hücre kenarına "kıvrık kenar" (ruffled border) denmesidir. Bu yapı ve etrafındaki kontraktil proteinler, hücrenin aktivite göstereceği yüzeye daha etkin tutunmasını ve fizyolojik prosedürün kolaylaştırılmasını sağlamaktadır. (2,3,4)

Kemik dış yüzeyini saran tabakaya periosteum, iç yüzeyini saran tabakaya ise endosteum denmektedir. Periosteum tabakası kollajen lifler ile fibroblastların yoğun olduğu bir tabakadır. Buradaki kollajen lifleri kemiğin matrisine doğru penetre olurlar ve periost tabakanın kemiğe bağlanmasını sağlarlar. Bu lifler Sharpey's lifleri olarak da adlandırılırlar. Periost tabakasının iç kısmında hücresel olarak zengin bir katman vardır. Buradaki hücreler, mitoz bölünme aktivitesi yüksek olan ve osteoblastlara doğru farklılaşma gösterebilen hücrelerdir. Bu hücrelere osteoprogenitör hücreler denmektedir. Kemik büyümesinde öncü rol oynadıkları bilinmektedir. Endosteum tabakası ise, kemiğin iç kısmında yer alan tüm yüzey ve kaviteleri sarmaktadır. Bu tabakada da osteoprogenitör hücreler vardır ve tek sıralı katmanlar oluşturmaktadır. Endosteum periosteuma göre daha ince bir tabakadır. (1)

Kemik yapının histolojik olarak incelenmesi ile temel olarak iki çeşit kemik yapısının olduğu farkedilmektedir. Primer kemik doku (immatür kemik doku), tamir veya yeni oluşum sürecinde ortaya çıkan ilk dokudur. Geçici bir doku olup, erişkinlerde sekonder kemik doku ile değiştirilir. Bu dokunun karakteristik özellikleri kollajen liflerinin düzensiz yerleşiminin

yanısıra, düşük mineral ve yüksek osteosit içermesidir. Sekonder kemik doku ise genellikle erişkinlerde bulunan kemik doku tipidir. Primer dokunun aksine bu yapıda yer alan kollajen lifler ya birbirlerine paralel lamellar yerleşim ya da vasküler bir kanal etrafında konsantrik dizilim gösterirler. Vasküler yapı etrafını saran oluşmuş kanal, bunun etrafında yer alan konsantrik kemik doku tabakası, sinirler ve zayıf bağ dokusunda oluşan oluşuma Haversian sistemi denmektedir.

Intramembranöz kemik oluşumunda kemikleşmenin olduğu yer, mezenkimal dokunun yoğun olduğu bir tabakadır. Bu tip bir oluşum, vücuttaki çoğu yassı kemiğin oluşması için geçerli olan mekanizmadır. Kısa kemiklerin oluşumunda ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında da intramembranöz ossifikasyon yer almaktadır. Intramembranöz kemik oluşumunda ileri derecede vaskülarize olan embriyonik konnektif doku içerisindeki bir grup mezenkimal hücre doğrudan preosteoblastlara ve osteoblastlara doğru bölünme ve farklılaşma göstermektedir. Ossifikasyonun başladığı noktaya primer ossifikasyon merkezi denir. Hücre bölünme ve farklılaşması sonrasında kemik matrisi ve oluşan matrisin mineralizasyonu gerçekleşir.

Endokondral ossifikasyon, şekil olarak oluşturulacak kemiğin küçük bir versiyonunu andıran hyalin kıkırdak yapısında gerçekleşmektedir. Endokondral ossifikasyon esas olarak kısa ve uzun kemiklerin oluşumundan sorumlu olan mekanizmadır. Olayın oluşum mekanizmasının başlangıcında avasküler bir embriyonik kıkırdak dokusu mevcuttur. Bu dokunun oluşumunda mezenkimal kaynaklı hücrelerden önce kondroblastlar sonra da kondroblastlar oluşur. Oluşan kondroblastlar kıkırdak matrisini sentezlerler. Oluşan kıkırdak yapının periferinde yani perikondrium bölgesinde yer alan mezenkimal hücreler, bölünmeye ve farklılaşmaya devam ederler. Bu proses apozisyonel büyüme olarak adlandırılır. Bu proseslerin sonucunda kondrositler hipertrofiye olurlar ve sonra da ölürlür. Böylece kemik yapıya benzer kıkırdak bir model oluşturulur. Uzun kemiklerin oluşumunda diafizi oluşturacak olan kısımdaki perikondrium tabakasının içerisinde oluşan kemik doku, ortaya çıkan ilk kemik dokudur. (1,2)

KEMİK YENİDEN ŞEKİLLENMESİ (REMODELLİNG)

İnsanda doruk kemik kütesine ortalama 30-35 yaşları arasında ulaşılmaktadır. Kemik formasyonu hem endokondral ossifikasyon hem de intramembranöz ossifikasyon ile olmakta ve formasyon aşaması erişkin yaşlarda tamamlanmaktadır. Kemik

hücrelerinin kemik yüzeyinde -özellikle de endosteal yüzeyde- gösterdikleri aktivite ile kemik dokusunun büyümesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinin sağlandığı bir kemik döngüsü gerçekleştirilmiş olur. Kemik yüzeyinde meydana gelen kemik oluşumu ve rezorpsiyonu rastgele ve kontrolsüz bir prosedür değil, tam tersine planlanmış ve kontrollü bir döngü mekanizmasının parçalarıdır. Kemik formasyonu ve rezorpsiyonu birbirleri ile eşleştirilmiş olaylar olarak devam etmektedirler. İdeal bir homeostaz içerisinde, bu iki prosedür sonucunda rezorbe edilen ve yeniden oluşturulan kemik kütlesi birbirine eşittir. Bu mekanizma sonucunda yaşlanmış olan eski kemik dokunun yeni sentezlenmiş olan kemik doku ile yer değiştirilmesi sağlanmış olmakta, kemik dokunun canlılığı bu şekilde idame ettirilmektedir.(2,8)

Kemik yeniden oluşumu (remodelling) beş aşamadan oluşan bir süreçtir. Frost bu oluşumun içinde geliştiği temel multiselülüler üniteler (basic multicellular units= BMU) konseptini ortaya atmıştır. Bu üniteler, her tür iskelet yapının içindeki katmanlarda bulunmaktadır. Kemik döngüsü bu üniteler içerisinde gerçekleşmektedir.

1. Aktivasyon: Bu fazda remodelling oluşturulacak olan alandaki üniteler aktive edilirler. İlk olarak faaliyet gösteren hücreler osteoklastlardır. Osteoklastlar önceden miktarı belirlenmiş olan miktardaki kemik hacmini rezorbe etmek üzere bu alana yönelmişlerdir.

2. Rezorpsiyon: Aktive edilmiş olan osteoklastların kemik yıkımını gerçekleştirdiği aşamadır. Osteoklastlar, yapıları içinde yer alan, organelleri aracılığı ile kemik bölgesine tutunur ve salgıladıkları proteolitik enzimler ile kemik yıkımını gerçekleştirirler.

3. Geri dönüşüm: Osteoblastların rezorpsiyon alanına yönlendirilmesine başlanmıştır. Dönüşüm fazında osteoklastların aktivite gösterdiği alanda, bazı mononükleer-makrofaj benzeri hücrelerin aktivasyonu ile bir sement hattı oluşturulur. Oluşturulan bu hat rezorpsiyon alanının sınırlarını belirlemesi itibarıyla önemlidir. Bu oluşumun ayrıca rezorpsiyonu sonlandıran sinyaller ürettiği de sanılmaktadır. Sonuçta oluşan yeni kemik doku ile eski doku birbirlerinden ayrı tutulurlar.

4. Formasyon: Bu aşamanın etkin hücreleri osteoblastlardır. Bunlar preosteoblastların uyarılarak evrimi sonucunda oluşurlar, kemik matrisi sentezini gerçekleştirirler. Sonra bunların bir

kısmı osteosit yapısını alırlar. Formasyon aşamasındaki osteoblast aktivitesi ortalama 2-3 ay kadar sürmektedir. Bu aşamada oluşan osteoid dokunun mineralizasyonu gerçekleşir. Mineralizasyon süreci de yaklaşık 10 gün kadar sürmektedir.

5. Sukûnet: Bu aşamada remodelling alanında oluşan kemik doku yeni bir remodelling siklusuna kadar sukûnet içerisinde kalmaya devam eder.

Çocuklarda kemik döngüsünün hızı yıllık %20'lere ulaşabilmekte iken erişkinlerde bu hız yıllık olarak %3-5 gibi oranlara düşmektedir.(9) Erişkin bir insanda kemik döngüsü 3-12 ay (ortalama 6 ay) sürmektedir. Her bir BMU içerisinde gerçekleşen olayların diğer ünitelerden bağımsız olduğu, ve bunun temelinde de bazı lokal kontrol mekanizmalarının yattığı öne sürülmektedir. Kemik remodellingi, esas itibarıyla kemiğin endosteal yüzeyinde gerçekleşmektedir. Trabeküler kemik, kortikal kemiğe oranla remodelling açısından daha aktif olan kemik yapısıdır. Kemik döngüsü kapsamında yer alan kemik yapımı ve yıkımı birbirleri ile eşleştirilmiş olan iki fenomendir. İdeal denge pozisyonu, yapım ve yıkımının birbirine eşitlendiği durumdur.(6, 9)

Kemik döngüsünün üzerinde etkili olan faktörler, lokal ve sistemik etkili olanlar ve sitokinler olarak üç ayrı grupta incelenebilirler (Tablo-1).

Tablo 1: Kemik remodellingini etkileyen faktörler

Sistemik faktörler	Lokal faktörler	Sitokinler
Paratiroid hormon (PTH)	TGF	İnterlökin -1 ve interlökin-6
Kalsitonin	IGF-I ve II	GM-CSF
D vitamini	FGF	TNF- α ve - β
Büyüme hormonu (GH)	PDGF	İnterferon γ
Tiroid hormonları	Prostaglandinler	
Glukokortikoidler		
Seks steroidleri		
İnsülin		

A) Sistemik etkili büyüme faktörleri:

Paratiroid hormon (PTH) moleküler ağırlığı 9500 olan polipeptid yapıda bir hormondur. Bu hormonun majör etkisi, serumdaki iyonize kalsiyum seviyelerini 6-10mg/dl arasında tutmaktır. Bu etkisini kemik rezorpsiyonunu uyarmanın yanı sıra, renal tübül hücrelerinden ve kalın barsaktan kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak gösterir. Bu son mekanizma vitamin D'nin aktif formunun oluşması için yönlendirilmesi ile gerçekleştirilir. Serumdaki kalsiyum seviyeleri ile PTH seviyeleri arasında zıt bir korelasyon mevcuttur. Osteoblastlar PTH aktivitesi için reseptör bulundururken, osteoklastlarda PTH reseptö-

rü yoktur. PTH etkisindeki osteoblast aktivitesi ile, osteoklastların kemik rezorbe edici etkilerini stimüle edici sinyaller üretilmektedir. Aslında PTH hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını modüle etmektedir. PTH'un bazı fonksiyonlarının -en azından bir kısmının- insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) üzerinden olduğu ve bu faktörün sentezinin artırılması yoluyla olduğu bilinmektedir. (7,9)

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen 32 amino asitlik, polipeptid yapıda bir hormondur. Esas fonksiyonu, kemik dokudan kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe etmek, dolayısı ile, kemik yıkımını baskılamaktır. Sonuçta serum kalsiyum seviyesini azaltıcı etkiye sahiptir. Kalsitonin doğrudan osteoklastlar üzerinde yer alan reseptörleri üzerinden bu etkisini göstermektedir. Bu kompleks etki, kalsitonin reseptörlerinin sekonder mesajcı olarak hem cAMP hem de fosfoinozitol/Ca²⁺ yolunu kullanması ile kalsitoninin osteoklast içindeki sitozolik cAMP seviyesini ve kalsiyum konsantrasyonunu artırarak gerçekleştirdiği bilinmektedir. Kalsitoninin kemik oluşumu üzerine herhangi bir modüle edici etkisi yoktur. Kalsitonin genellikle etkilerini yüksek konsantrasyonlarda göstermektedir. Bu özelliği ile bu hormonun, fizyolojik değil ancak farmakolojik etkilerinin daha önemli olduğu izlenimi ortaya çıkmaktadır.(7,8,10)

D vitamini (1,25, dihidroxyvitamin-D₃), deriden ultraviyole ışınlarının etkisi ile, 7- dehidrokolesterolden üretilen steroid yapıda bir hormondur. Bitkilerde bu vitaminin öncüsü ergosteroldür. Ultraviyole etkisi ile her iki molekülde de B halkaları koparılır. Bitkilerde ortaya çıkan ürün, ergokalsiferol (Vitamin D₂), hayvanlarda ise kolekalsiferoldür (vitamin D₃). Karaciğerde, diyetle alınan vitamin D₃ (veya D₂), **Vit-D₃-25-hidroksilaz** enzim aktivitesi ile hidroksillenir. Bu enzim, D vitamini oluşumundaki hız sınırlayıcı basamağı oluşturur. Renal tübül hücrelerinde, kıkırdakta, barsakta ve plasentadaki mitokondrilerde bulunan **1- hidroksilaz (25 hidroksi D₃ 1- hidroksilaz)** ile tekrar hidroksillenir ve 1,25 dihidroksi Vit-D₃ oluşturulur. Bu vitaminin en aktif formudur ve kalsitriol olarak da adlandırılır. Aynı hücrelerin mitokondrilerinde yer alan 24-hidroksilaz enzimi, Vit D₃'ü hidroksilleyerek 24-25 dihidroksi vitamin D₃ oluşumunu sağlayabilir. Bu iki ürün arasında respirikal bir denge mevcuttur.(11) D vitamininin kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiği, kemik formasyonu üzerine de kompleks etkilerinin olduğu bilinmektedir. Vitamin D₃ kemik formasyonu üzerine olan etkisini osteokalsin (bone Gla protein)

aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Bu protein sadece osteoblastlar tarafından sentezlenmektedir. Bu da D vitamini etkisinin osteoblastlar üzerinden olduğuna dair bir gösterge olarak kabul edilmektedir. 1,25 dihidroksi vit- D₃ kemik kollajen sentezini doğrudan inhibe etmektedir. Ayrıca osteoblast seri hücreleri üzerinde insülin benzeri büyüme faktör I'in (IGF-I) reseptörlerine bağlanmasının arttırmaktadır. Bu etki ile kemik formasyonuna etki etmektedir.(7) Vitamin D, intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Bu etki her şey normalden kemik büyüme ve gelişimine katkıda bulunur. Ancak diyetle kalsiyum ve fosfor alımı yetersiz olursa kalsitriol, osteoklast prekürsör hücreleri stimüle ederek kemik rezorpsiyonu sağlamak üzere matür osteoklastların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu etkinin sonucu ise kemik dokudan kalsiyum ve fosfor rezorpsiyonudur.(9)

Büyüme hormonu (growth hormone = GH), hipofizden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Molekül ağırlığı, 21.000 civarındadır. Kemik rezorpsiyonu üzerine direkt etkisi yoktur; kemik formasyonu üzerine olan etkisi ise tartışmalıdır. Bunun sebebi, kemik hücrelerinin oldukça düşük oranda GH reseptörüne sahip olmasıdır. İskelet hücrelerinin GH etkisi ile IGF-I stimülasyonu olmakta ve bu lokal faktör muhtemelen GH etkisini modüle etmektedir.(7)

Tiroid hormonlar -IGF ile birlikte- esas olarak, kırık dokunun oluşumu üzerinde etkilidirler. Kemik matriksinin oluşumunda bu hormonların çok etkin olmadığı bilinmektedir. Kırık dokunun ise büyümesi üzerine stimulan etkileri vardır. Kemik rezorpsiyonunun stimülasyonunda etkilidirler.

Glukokortikoidler kemik ve mineral metabolizması üzerinde oldukça önemli etkilere sahiptirler. İn-vivo ortamda, glukokortikoid hormonun etkisi sonucunda kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Bu etki, glukokortikoidlerin barsaktan kalsiyum reabsorpsiyonunu azaltması sonucunda oluşan hipokalseminin sekonder olarak PTH salınımını artırması sonucu olmaktadır. Bundan ayrı olarak glukokortikoidlerin kollajen yıkımını ve kemik rezorpsiyonu üzerine doğrudan inhibitör etkisi mevcuttur. Bu hormonların kemik formasyonu üzerine olan etkileri ise komplekstir. Fizyolojik düzeylerdeki glukokortikoid seviyeleri, kemik kollajen sentezini arttırmaktadır. Bu etkinin kemikte IGF-I'in kendi reseptörlerine bağlanmasının artırılması ile olduğu düşünülmektedir. Ancak uzun dönem etkiler inhibitör özelliktedir ve glukokortikoidlerin, preosteoblastik hücre

replikasyonunu önemli oranda baskılaması ile ilgilidir. Bunun sonucunda, osteoblast sayıları azalmaktadır. Yüksek dozlardaki glukokortikoidler, kemik dokunun IGF-I sentezini inhibe etmektedirler. Bunun sonucunda kemik formasyonunun azalması ortaya çıkmaktadır.

Seks steroidleri olan östrojenlerin osteoblastlar üzerine-reseptörleri ile- doğrudan etkili oldukları düşünülmektedir. Yüksek seviyedeki östrojenler, osteoblast proliferasyonunu artırırken, PTH'un osteoblastlar üzerine olan etkilerini zayıflatmaktadır. Ayrıca östrojenler, kollajen gen ekspresyonunu ve IGF-II üretimini arttırmalar. Ancak östrojenlerin esas etkisinin kemik rezorpsiyonunu baskılayıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkinin de osteoblastların üzerinden, osteoklast aktivitesini sonlandıracak sinyaller ile olduğu düşünülmektedir. IL-6'nın supresyonu, bu etkinin sadece bir kısmını oluşturmaktadır. Erkeklerde osteoblastların androjenler için reseptörleri mevcuttur. (9)

İnsülin, pankreas β hücreleri tarafından sentezlenen ve esas fonksiyonu kan glukoz seviyesinin kontrolü olan polipeptid yapıda bir hormondur. Kemik rezorpsiyonunu doğrudan modüle etmez. Kemik mineralizasyonunu artırıcı etkileri de mevcuttur. İskelet doku üzerinde doğrudan stimulan etkisinin yanı sıra, karaciğerden IGF-I sentezini artırıyor olması insülinin esas etkilerindedir.(7)

B) Lokal Etkili Kontrol Faktörleri:

Transforming growth factor- β kemikte üretilen, kemikteki kompleks moleküllere bağlandığı sürece inaktif durumda bulunan, polipeptid yapıda bir maddedir. Kemik dokuda biyolojik özellikleri itibariyle birbirine benzeyen üç formu (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) mevcuttur. Asidik ortama maruz kalması sonucunda kemik dokudan TGF- β salınımı olur. TGF- β , osteoblast öncülerinin kemotaksisini sağlar ayrıca kemik kollajen sentezini indükleyici etki gösterir. Osteoblast fenotipi sergileyen hücrelerin sayısında artış sağlamak ve farklılaşma göstermiş olan osteoblastların fonksiyonlarını doğrudan modüle etmek gibi fonksiyonlara da sahiptir.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (insülin-like growth factor = IGF), molekül ağırlığı 7600 civarında olan polipeptid yapıdaki maddelerdir. Kemik doku dahil pek çok dokuda sentezlenmektedirler. IGF-I ve IGF-II, kemik yapıda özellikle etkili olan moleküllerdir. IGF-I'in 4-7 kat daha güçlü olduğu bilinmekte-

dir. Lokal etkilerin kemik remodelling üzerine daha etkin olduğu sanılmaktadır. IGF-I, kemik kollajen ve matriks sentezini artırıcı, özellikle osteoblast serileri üzerinde hücre replikasyonunu artırıcı ve osteoblast fonksiyonlarını doğrudan modüle edici özelliklere sahiptir. IGF-I'in bilinen bir diğer etkisi de kollajen yıkımını azaltıcı etkisidir. Kemik hücreleri tarafından **insülin-like growth factor binding protein (IGFBP)** sentezlenmektedir. Bunların şu ana kadar 6 varyantı saptanmıştır. Uyarılmış kemik hücresi IGFBP-I dışında tüm formları sentezleyebilmektedir. Bu proteinlerin tam olarak fonksiyonları anlaşılammışsa da, IGF yarı ömrünü uzatıcı ve bunların biyolojik aktivitelerini nötralize edici etkilerinin olduğu sanılmaktadır.

Asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (FGF), heparin binding growth factor I ve II olarak da adlandırılmaktadırlar. Bunlar moleküler ağırlığı 1700 olan polipeptid yapıda maddelerdir. Kemik yapıda hem asidik hem de bazik yapıda FGF'ler mevcuttur. Bunlar kemik hücre replikasyonunu artırırlar ve dolaylı olarak da kemik dokudan kollajen sentezini artırırlar.

Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), iki farklı gene ait iki üründen oluşan dimerik yapıda, bir polipeptiddir. PDGF-A ve PDGF-B bu dimerik yapıyı oluşturan zincirlerdir. PDGF kemik rezorpsiyonunu ve kemik hücre replikasyonunu stimüle etmektedir. Osteoblastlar üzerinde kollajen sentezini artırıcı etkisine rastlanmamıştır.

Prostaglandinler bu faktörler arasında polipeptid yapıda olmayan tek maddedir. Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde etkileri vardır. Bunlar cAMP, fosfatidil-inositol üretimi ile sekonder mesaj sistemini kullanırlar ve sitozolik kalsiyum akışını gerçekleştirirler. Sonuçta hem kemik yapımı hem de kemik yıkımı üzerinde etkiye sahiptirler.

C) İmmünolojik ve hematolojik kökenli kontrol faktörleri (sitokinler):

Sitokinler ya doğrudan kemik iliği tarafından sentezlenirler ve kemik mikroçevresi katılırlar ya da doğrudan kemik hücreleri tarafından sentezlenirler. Bu sitokinlerin kemik hücreleriyle doğrudan etkileşime girerek etkili oldukları bilinmektedir.

İnterlökin- 1 (IL-1) iki ayrı formda bulunur. Bunlar IL-1 α ve IL-1 β 'dir. Bunlar arasında parsiyel bir amino asit homolojisi bulunmaktadır. IL-1 kemik hücre replikasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu stimüle edici etkiye sahiptir. Kronik seyirli inflamatuvar artritlerde ortaya çıkan osteoporozun oluşumunda

bu tür sitokinler rol oynamaktadır. IL-6 osteoklastların biyolojik etkilerinin düzenlenmesinde etkindir. Bu sitokine ait reseptörlerin, osteoklast üzerinde bulunduğu, IL-6 etkisi ile osteoklast öncü hücrelerinin büyümesini arttığı hatta IL-1 etkisi sonucunda IL-6 sentezinin de artış gösterdiği ve IL-1 aktivitesinin bir kısmının bu yolla olduğu bilinmektedir. Östrojen etkisinin kemik mikroçevresindeki IL-6 konsantrasyonunu azaltması östrojenin osteoporozu karşı koruyucu etkinliğine katkıda bulunur niteliktedir. Tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), tümör hücre büyümesini baskılayıcı, transformasyon göstermemiş hücrelerin büyümesini ise stimüle edici özelliğe sahiptir. Kemik rezorpsiyonunun yanı sıra kemik hücre replikasyonunu artırıcı etkiye de sahiptir. Interferon- γ ostoklast farklılaşmasını baskılayıcı etkiye sahiptir.

Kemik remodelling üzerine etkili olan sistemik faktörler -yani hormonlar- lokal faktörlerin sentezini, aktivasyonunu, etkinliğini ve bunların bağlayıcı proteinlerinin sentezini modüle ederler. Lokal faktörler ise, hücre metabolizmasına doğrudan etki ederler. Osteoblastik ve osteoklastik hücrelerin lokal faktörler tarafından daha güçlü olarak modüle edildiği bilinmektedir. Hormonların muhtemel etkileri arasında lokal faktörlere doku spesifitesi kazandırmak belki de en önemlisidir.(7,9) Kemik döngüsü üzerinde etkili olan faktörlerin araştırılarak daha derin bilgilere ulaşılması, özellikle metabolik kaynaklı olan hastalıklar başta olmak üzere, iskelet sistemine ait pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Junquera LC., Carnerio J, Kelley RO Basic Histology. Sixth Edition. Appleton & Lange Company, 1989, p: 136-153.
2. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. Lippincot-Raven Company, 1993, p: 3-9.
3. Stevenson JC, Marsh MS. Görsel Tıp dizileri Ansiklopedisi Osteoporoz Atlası. (Çeviri Ed. Dr. Mehmet Pekus) 2. Baskı, Novartis, 2000, p : 14-19.
4. Rubin CT.; Rubin JE. Biology, physiology and morphology of bone. In: Ruddy S, Harris ED., Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth Edition. W.B Saunders Company, 2001, p:1611-1633.

5. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus and bone metabolism: Calcium regulating hormones. In: Fauci AS et. al. Harrison's Principals of Internal Medicine 14th Edition. Mc Graw- Hill Company, USA, 1998, p: 2214-2227.
6. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL Physical Medicine and Rehabilitation. Second Edition. W. B. Saunders Company, 2000, p: 894-912.
7. Canalis E. Regulation of bone remodeling. In: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. Lippincot-Raven Company, 1993, p 33-37.
8. Sinaki M. Osteoporosis. In: DeLisa JA. Rehabilitation Medicine Principles and Practice . Second Edition. J.B.Lippincot Company, 1993, p:1018-1035.
9. Hahn HB. Osteopenic Bone Diseases In: Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions. 13th Edition. Williams&Wilkins Company, 1997, p:2203-2250.
10. Deftos LJ. Calcitonin. In: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. Lippincot-Raven Company, 1993, p 70-75.
11. Mayes PA. Structure and function of the lipid- soluble vitamins. In: Murray RK. Harper's Biochemistry. 22nd Edition. Appleton and Lange Company, 1990, p: 564-566.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr H. Fatih ÇAY

Altınkum Mh. 445. Sk Orhan Asal-2 Apt. 2/7 ANTALYA

Tel: 0 (242) 228.72.67 (ev)

0 (242) 227.43.43/ 15124 (iş)

GSM: 0 (532) 250.91.47

e-mail: fatihcay73@hotmail.com

fatihcay@akeniz.edu.tr