

Kemik Minerallerinin Kimyasal Yapıları, Olgunlaşmaları ve Dinamiği

Dr. Mübin SOYMAN (*)

Kemik mineral kısmı esas olarak Ca , PO_4 , OH , CO_3 ve Na , Mg ve F dan meydana gelmiştir ve bu yapı hakkında şunlar söylenebilir :

- 1 — Kristaller, kolloidal boyutlardan küçüktür.
- 2 — Homojen bir kimyasal yapısı yoktur.
- 3 — Amorf kalsiyum fosfat taşıdır. $\text{Ca/P} : 1,45-1,55$
- 4 — Esas yapı apatittir.
- 5 — Ca/P oranı 1,6 kadardır.
- 6 — Kristal yapısı tam olarak bilinmemektedir.
- 7 — Esas yapı hidroksiapatit olmakla birlikte karbonat ve sitratta taşıdır.
- 8 — Kristal yapıda iyon değişikliği olabilir.

(*) İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Konservatif Diş Tedavisi Kürsüsü Asistanı.

- 9 — Çözülme ve yeniden kristalize olması mümkündür.
- 10 — Kristal yüzeyleri vücut sıvılarına açıktır.
- 11 — İyonlar yüzeyde adsorbe edilir veya yer değiştirirler, ayrıca birim hücrelere de girebilirler.
- 12 — Yüzey iyonlarının vücut sıvısı içine ani yer değiştirmeleri mümkündür.
- 13 — Mineral reaksiyonu yaş ve çevre faktörleri ile değişebilir (6)

Kemik Mineral Kristalleri : İnorganik yapı kristallerinden oluşmuştur. Çubuk biçimindeki kristaller kollagen fibrillerin (3000-4000 A°) üzerinde uzanırlar. Yapısı $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ şeklindedir. Yapı içinde iyon yer değişimleri olabilir ve apatit genişliği değişebilir.

Mineral faz öncelikle amorf, daha sonra da oktakalsiyum fosfata benzeyen bir yapı şeklinde apatit olarak çökelmektedir. Bu kristal kaybolmakta veya değişerek son olarak hidroksiapatitin aynı bir çökelti oluşturmaktadır. Bu yapı meydana geldikten sonra hem amorf madde hem de sıvı fazda devam eden kristalizasyon kristal sayısının artmasına neden olmaktadır. Kristal genişliği zamanla fazla değişmemektedir (150-215 A°) Kristaller mekanik basınçlara maruz kaldıklarında piezoelektrik etkiler gelişmektedir. Mekanik sinyaller elektrik sinyallerine dönüşür ve ölçülebilir elektrik miktarları basınç altındaki kemikte elde edilir. Ancak bunun kristalin kollagene veya protein polisakkarid zincirlerine yaptığı basınçtan mı yoksa kollagen-hidroksiapatit yüzüne basınç sebebiyle mi olduğu bilinmemektedir. Deneysel olarak, kollagen fibrillerin, bir elektrik alanının kuvvet çizgilerine dik olarak dizildikleri gösterilmiştir (4).

Birim Hücre (Unit cell) : Kristal içinde iyonların belli oranda ve uzaysal düzenlemede bulunduğu en küçük birimdir. Bu yapının üç boyutta genişlemesi ile ortaya çıkan kristal ağ yapısında yatay kesitte heksagonlar görülür. Bir Ca⁺⁺ iyonu üç heksagon tarafından paylaşılır. Bunları PO_4^{--} iyonları çevreler. Heksagon merkezinde OH⁻ vardır. Bu da üç Ca⁺⁺ tarafından çevrelenmiştir. Superimpoze olan diğer OH iyonunu da diğer üç Ca⁺⁺ çevreler. Apatitte

$a = 9,43 \text{ \AA}$, $c = 6,88 \text{ \AA}$ dir. a -eksenine paralel bir kesit yapılırsa bir dizi Ca^{++} ve O iyonu ile OH^- görülür. Bu durum bir bal peteğini andırır. Ca^{++} iyonları üçgeni, vida hareketi yaparak devam ederler.

Yapıdaki Değişiklikler :

Esas apatit yapıda bazı devamlılık bozuklukları vardır ve saflık yoktur. Birim hücrelerde iyon değişikliği olabilir. Kemik yüzeylerinin genişliği kütlesiyle düşünülemez kadar fazladır ve kristallerin çok ufak olmasından dolayı birim hücrelerin 1/2 veya 2/3 ünden çoğu yüzeydedir ve vücut sıvıları ile temas halindedir. Yüzeydeki bozukluklar içeriye de yansır ve kristaller arasında su ve organik matris vardır. Kemikten organik matris ve su çıkarılsa süngerimsi ve homojen olmayan bir yapı kalır. Hayvanlarda, yapı plastiktir. Organik matris ve hücreler arası sıvı kristaller arasındadır. Kollagen fibriller zayıf bağlanmış kristallere güç katarlar. Kristallerin ana madde içinde kollagen fibrilleri çevreler biçiminde yerleştiği sanılmaktadır. Mineraller fibrillerin içine depolanırsa kristalleşmeyen safha ortaya çıkar. Bir kristal yapıda sırayla, iç birim hücreler, yüzey birim hücreleri, yüzey kuvvetleri ile tutunan iyonlar ve yüzey hidrasyon kabuğu vardır (6).

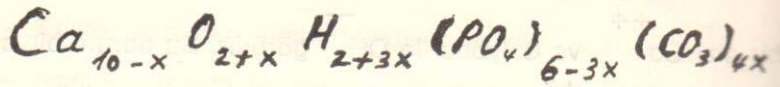
Kristalleşmeyen Kalsiyum Fosfat :

Bazı yazarlar kemiğin önce amorf olduğunu, yaşla bunun azalıp kristal apatitin arttığını ileri sürdüler. Büyümekte olan sıçanlarda (8-38 günlük) total inorganik yapının % 36-69 u amorf kristalleşmemiş kalsiyum fosfat bulunmuştur. Bugün bilinen ve henüz fizyolojik önemi çözümlenememiş olay şudur: Kemik minerallerinin gelişimi iki fazda olmaktadır. Öncelikle amorf kalsiyum fosfat oluşmakta, sonra bu yapı çözülerek aynı iyonlar kristal biçiminde yeniden çökmektedirler (6).

Kemikte Karbonat :

Kemikte daima bulunur. Tabiattaki karbonat-hidroksiapatite dalhit denir. (Frankolit=karbonatfluorapatit) Frankolit ve dalhit'te Co_3 , Po_4 ile yer değiştirmektedir. Kemik ve diş minesinde kar-

bonat hidroksiapatit vardır. Apatitteki karbonat formülü şöyledir :



Burada $X=0$ olursa ortaya hidroksiapatit çıkar. $x=1$ ise $\text{Ca}_9\text{O}_3\text{H}_5 (\text{PO}_4)_3 (\text{CO}_3)_4$ meydana gelir.

Karbonatın kemik mineralizasyonunda bir rolü olup olmadığı bilinmemektedir. Kemikte karbonat miktarı kandaki Ca/P seviyesine bağlıdır. Hidrasyon kabuğundaki bikarbonatın alkali rezervi olduğu ileri sürülmektedir.

Y A P I	S E M B O L	F O R M Ü L	Ca/P Oranı	
			Molar	Ağırlık
Amorf Kalsiyum Fosfat	1.45-1.55
Oktakalsiyum Fosfat	OCP	$\text{Ca}_8\text{H}_2 (\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	8/6 (1.33)	1.72
Hidrate Trikalsiyum Fosfat	TCPH	$\text{Ca}_9\text{H} (\text{PO}_4)_6 (\text{OH})$	9/6 (1.50)	1.94
Hidroksiapatit	HA	$\text{Ca}_{10} (\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2$	10/6 (1.67)	2.15

Tablo 1 : Kemik minerallerinin olgunlaşma safhaları
(McLean, F. C. ve Urist, M. R., 1968)

Kemik Minerallerinin Olgunlaşması :

1. Önce Ca/P oranı 1.45-1.55 olan amorf kalsiyum fosfat depolanır.
2. Bunun bir kısmı çözülür ve oktakalsiyumfosfat çok benzer bir yapıda (bazen aynı) yeniden depolanırlar.
3. Bu bir transformasyon bir diğer deyimle Ca ilâvesidir. Bu olay ya hidrate trikalsiyum fosfat yolu ile yada eksik kalsiyumlu hidroksiapatit üzerinden oluşur.
4. Daha sonra bu kristal kısım olgunlaşır ve stabil hidroksiapatit meydan gelir (Tablo : 1).

Tabiatta sınırsız zaman ve ısı değişikliklerinin yerine organizmada kemik belirli bir süre ve ısıda olgunlaşmalıdır. Bu durum göz önüne alındığında kristalleşmedeki bazı bozukluklar normal karşılanmalıdır. Yapıda eksik kalsiyum iyonlarının sebep olduğu bozukluk, komşu ortofosfat grupları arasındaki hidrojen bağları ile elektro-

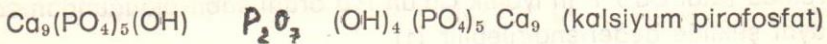
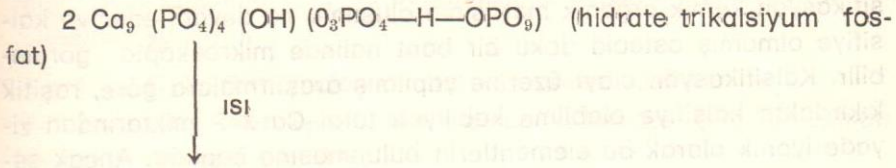
nötraliyetinin sağlanması sayesinde giderilmektedir. Daha sonra hidrojen bağlarının yerini kalsiyum almaktadır.

Hidrate Trikalsiyum Fosfat :

Hidroksiapatitin ideal Ca/P oranı 1.667 dir. Çeşitli oranlarda fosforik asit ve Ca(OH)_2 karıştırılırsa, Ca/P oranı 1.5 bulunur ve x-ray diffraction da apatitten ayırt edilemez. Ca/P oranı 1.5 olan kemik minerali hidrate trikalsiyum fosfat veya α -trikalsiyum fosfat adını alır. Orijinal formülü $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{H}_2(\text{OH})_2$ dir.

Bu eksik kalsiyumlu hidroksiapatittir. Kaybolan kalsiyum iyonları ile orantılı olarak hidrojen köprülerinin olduğu ileri sürülmektedir. Hidrojen köprüleri hakkında eksik kalsiyumlu apatit olarak şu formül verilmektedir :

$\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_4(\text{OH})(\text{O}_3\text{PO}-\text{H}-\text{OPO}_3)$ hidrate trikalsiyum fosfat, hidrojenle bağlı. Kemik mineralleri gibi düşük kalsiyumlu apatitlere ısı verilirse kalsiyum pirofosfat oluşur.



Ca/P oranı 1.5 ise total fosfatın % 16.6 sı pirofosfat'dır.

Ca/P oranı 1.3 ise total fosfatın % 33 ü pirofosfat olur.

Oktakalsiyum Fosfat, OCP :

Büyümekte olan bir hayvanın kemiğinin büyüme noktalarından bir örnek alınıp incelenirse Ca/P oranı 1.3-1.4 bulunur.

1 Ca kristalden eksilirse Ca/P oranı 1.5

2 Ca kristalden eksilirse Ca/P oranı 1.33 olur.

Kemik minerallerinin formatik safhalarında oktakalsiyum fosfat (tetrakalsiyum hidrojen trifosfat) bulunduğu ileri sürülmüştür, ($2\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, Ca/P oranı: 1.33). Bunun sebepleri şunlardır :

1. OCP, HA in epitattik büyümesini sağlamaktadır.
2. X-ray diffraction da OCP varlığı HA tarafından saklanabilmektedir.

3. Genç insanlarda kemik mineralleri daha fazla çözünürlüğe ve yeniden kristalize olma kabiliyetine sahiptir ki, bu durum OCP de HA e nazaran daha fazladır.

4. HA iğne biçiminde OCP lamellidir. Buda kemik minerallerine uymaktadır.

5. Genç sığır kemiğinde Ca/P oranı 8.13/6 bulunmuştur. Bu durum OCP gibi bir mineralin bol miktarda bulunduğunu göstermektedir.

6. Gelişen kemikte yüksek miktarda ve oranda çözülebilen OCP, genç hayvanlarda bulunan yüksek düzeydeki serum fosforunu izah edebilir (6).

Kemik Mineralleri Dinamiği :

Bu konuda genel olarak kalsifikasyon, nükleasyon (çekirdekleşme) ve kristal büyümesinden bahsedilecektir. Normal şartlarda kalsifikasyon kemik organik matrisinin oluşumu ile devam eder ve kalsifiye olmamış osteoid doku bir bant halinde mikroskopta görülebilir. Kalsifikasyon olayı üzerine yapılmış araştırmalara göre, raşitik kıkırdakta kalsifiye olabilme kabiliyeti total Ca x P miktarından ziyade iyonik olarak bu elementlerin bulunmasına bağlıdır. Ancak serumda total Ca x P in iyonik Ca'un P'a oranı sabit olduğundan sonuç aynı şekilde değerlendirilebilir (1).

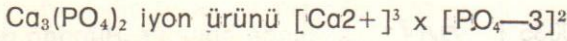
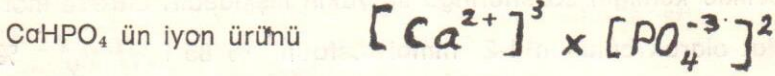
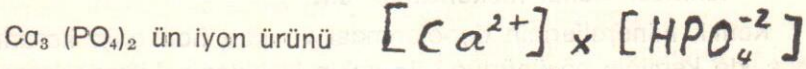
Çözünürlükle İlgili Olan Olaylar :

Gerçekte kemik kolaylıkla çözünebilen bir yapı değildir. Kemik, minerallerinin birikmesi ile oluşan yapısını koruyabildiği gibi, ayrıca iskelet ile vücut sıvıları arasındaki minerallerin dengesi de sağlanır. Bir erişkin organizmada belirli bir kalsiyum dengesi vardır. Bunun sonucu alınan ve atılan kalsiyum eşit olmalıdır. Kemik minerallerinin sabit bir miktarı mevcuttur, yani kemikler vücuttaki en büyük kalsiyum deposu olduklarına göre tüm kalsiyum dengesi demek depolanan ve çözünen kemik mineralleri oranının dengede olması demektir. Bu doğrudur, hatta farklı oranlar gösterir. Burada bazı terimler üzerinde durmalıyız.

İyon Ürünü : İyonlaşabilen bir yapının iyonlarının molar konsantrasyonudur.

Kütlelerin Tesiri Kanunu : İyonlaşabilen bir çözeltide reaksiyon

hızı iyon molar konsantrasyon çarpımları ile orantılıdır. Ayrıca bu kanuna göre eğer bir iyon birden fazla sayılı bir molekül formülünde bulunuyorsa iyon ürünündeki molar konsantrasyon, formüldeki iyon sayısına eşit olarak üstüne (power) yükseltilir.



Burada parantezler litredeki mol sayısını göstermektedir.

Cözünürlük Ürün Sabiti : Bir tuzun çökelmiş ve çözüldüğü iyon ürünlerinin ayrı ayrı çarpımları sonucu elde edilen değerler arasında sabit bir değer varsa, çözüldüğü iyon ürünleri çarpımlarının sabit oluşuna denir. Ç. Ü. S. dengedeki durumu ifade eder. Ç. Ü. S. nin kemik için bulunması daima başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bunun sebepleri şunlardır :

- 1 — Ç. Ü. S. homojen bir hal için geçerli değildir.
- 2 — HA in katı ve sıvı hal arasındaki dengesi çok zor sağlanmaktadır (in vitro olarak).
- 3 — Doygunluğun az veya çok oluşuna göre netice değişmektedir.
- 4 — Katı faz çözüldüğü iyon adsorbe edebilmektedir.
- 5 — Katı faz, dengede iken değişimlere uğramaktadır.
- 6 — Kemik mineralleri ile vücut sıvıları arasındaki denge paratiroid etkisi ile bozulmaktadır. Sulu sistemlerde apatitin KsP sini (Ç. Ü. S.) tayin etmek imkansız olmuştur (6).

Biyolojik Cözünürlük : Kristalizasyon olaylarında sıvı ve katı haller arasında bir denge çok zor sağlandığı için biyolojik çözünürlük fikri ortaya atılmıştır. Biyolojik dengenin varıldığı noktaya biyolojik çözünürlük denir. Burada kesin sınır iyon ürünleri ile ifade edilebilir. Böylece karakteristik bir Ç. Ü. S. ortaya çıkar. Biyolojik çözünürlük limiti kalsifikasyonun başladığı minimum iyon ürünüdür. İn vitro olarak kırık matrisin kalsifikasyonu biyolojik çözünürlük için limit olarak kullanılmaktadır (6).

Kalsifikasyon : Olay hidroksiapatite benzer zor çözünen bir kalsiyum bileşiğinin yumuşak organik matrise birikmesidir. Bunun için gerekli şartlar : 1) Humoral, 2) Lokal'dir.

1) Gerekli iyonların sağlanması, transferi ve kalsifikasyon olacak yere istenilen konsantrasyonda getirilmesidir.

2) Kalsifiye olmamış bir dokudan kalsifiye dokuya geçiştir. Enzimatik ve nonenzimatik bir durum için uygun ortamın hazırlanması «lokal mekanizma» dır.

Kemik minerallerinin depolanması ve katı hallerinin korunması öncelikle kemiğin çözünürlüğü ile yakın ilişkidir. Litrede inorganik fosfat olarak bulunan 1-2 mmol fosfatın % 85 i HPO_4^{2-} % 15 i

$H_2PO_4^-$ ve % 0.0035 i PO_4^{3-} şeklinde bulunur. Bundan dolayı

kanda yapılan deneylerde en çok iyon $[Ca^{2+}] \times [HPO_4^{2-}]$

ürünü geçerlidir. Biyolojik çözünürlükte, kalsifikasyonu incelemek için $CaHPO_4$ alınır. $CaHPO_4$ ün Ç. Ü. S. si bir çözeltide Ca ve fosfat iyonlarının en üst çözünürlük limitindedir. Kristal büyümesi ile kemik minerallerinin depolanması düşük iyon ürünlerinde oluşabilir. Fosfat konsantrasyonunun kanda, çocuklara nazaran büyüklerde yarı yarıya az olduğu bilinir. Çocuklarda yüksek iyon gücü kalsifikasyonu hızlandırır. Ancak büyüklerde azalma kalsifikasyona mani olmaz (6).

Kalsifiye Olabilen Matris : Minerallerin depolandığı matrisin daima özel hücreleri vardır (Ameloblastlar, odontoblastlar, sementoblastlar, osteoblastlar). Bazı patolojik durumlarda iç organlar, kas ve deride matris sağlayıcı böyle özel hücreler olmamasına rağmen kalsifikasyon oluşur. Bu patolojik kalsifikasyon bir kemik hastalığı veya hiperkalsemi ile ilgili ise metastatik; hiperkalsemisiz, organdaki dejeneratif bozukluklara bağlı ise, distrofik adını alır. Burada kalsiyum tuzları apatittir. Dokunun hücreler arası maddesi matris rolü oynar ve bu durum bir kalsifikasyon olayına uygulanabilir (6).

Kalsifikasyon — Lokal Mekanizma :

Bu kompleks mekanizma, enzimatik ve nonenzimatik faktörleri içerir ve vücut sıvılarında bazı iyonların kalsifiye olabilen dokulara kristal olarak biriktirilmesidir. İlk defa kalsifikasyonun çok doymuş çözeltilerde oluşabileceği iddia edilmiştir. Bu mekanizmada doku kolloidlerinin labil yapıları rol oynayabilir. Fosfataz enziminin lokal fosfat konsantrasyonunu arttırarak kemik kalsifikasyonunda etkili olduğu ileri sürülmüştür. Şüphesiz normal büyümede, kallus formasyonunda ve embriyonik kemik gelişiminde fosfataza ihtiyaç vardır (4).

Enzim sistemi olarak düşünülse bile lokal mekanizmanın diğer bazı olaylarla etkilenebileceği, bunlardan birinin de kalsiyum tuzlarının depolanmasında kolloidal matrisdeki yüzey kuvvetlerinin olabileceği belirtilmiştir. Daha sonra tüm enzimler inaktive edilse bile kıkırdak matrisinin kalsifiye olabilme özelliğini koruduğu gösterilmiştir. Ancak kullanılan çözeltilerde bazı farklılıklar görülmüştür ki buda uygulanan metodların değişikliğinden olabilir. Karakteristik kalsifikasyon için 6.0-8.5 pH gereklidir ve 100°C de bu devamlı olmaktadır. Lokal mekanizmanın devamlılığını göstermek için şu deneyler yapılmıştır. Kıkırdak örnekler pH 5.02-5.70 de dekalsifiye edilmiştir. Tekrar kalsifiye edilmek istendiklerinde aşırı bir kalsifikasyon oluşmuştur. Ayrıca nonsteril şartlarda çıkarılan kıkırdak, steril petri kutusunda hırakılırsa yeniden kalsifiye olabilme kabiliyetini kazanır. Bu günkü görüşlere göre kalsifiye olabilme özelliği birden fazla faktöre bağlıdır. Ancak kalsifikasyon için bir canlı organizmada fiziksel ve kimyasal olaylar beraber çalışırlar. Kalsifiye olabilme özelliği olarak tarif ettiğimiz şey, dokunun çekirdekleşme (nucleation) için hazırlanması ve kristal oluşumu için moleküller arası boş sahalara sahip olmasıdır (6).

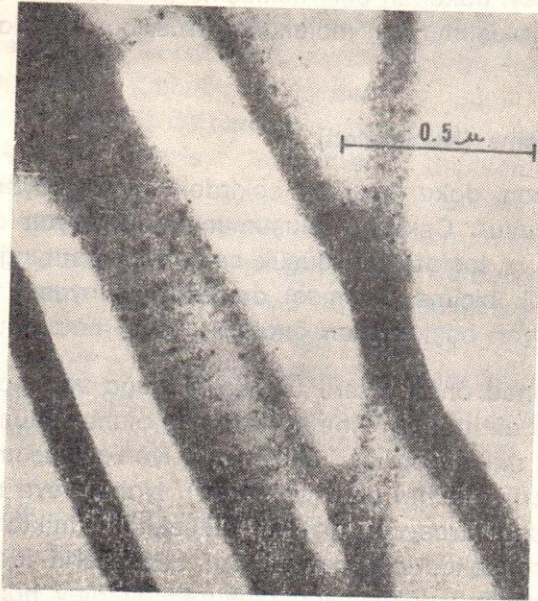
Çekirdekleşme (Nucleation) :

Kalsifikasyon, doku içine bir çekirdekten başlayarak dağılan kristal oluşumdur. Çekirdek oluşumuna nükleasyon denir. Çekirdek, kalsiyum ve fosfatın en düşük seviyede apatit ağ yapısı gösteren geometrik biçime ulaşması demektir. Kimyasal reaksiyonlar için kristalizasyon başlamadan önce bir enerji hattı (duvarı) vardır.

Nükleasyonda önce yeterli üst doygunluğa varılmalıdır ve kristal oluşumu ile aktif enerji sınırına erişilmiş olunur. Mümkün olan en küçük kristalit maksimum serbest enerjili iyonlar salkımıdır (En fazla serbest enerjiye sahip olan iyonlardır). İyonik veya moleküler bu salkımların konsantrasyonu yeterli yüksekliğe (miktar) erişince kümelenme (consolidation) başlar. Saf çözeltilerin ideal fizikokimyasal durumlarından nükleasyon oluşursa bu olay homojen durum adını alır. Biyolojik sistemlerde nükleasyon heterojendir, yani, aktivasyon enerji duvarını düşüren katalistler bulunur. Nükleasyon katalizi, esas olarak madde yüzeylerinde ve aktivasyon enerji duvarının düştüğü yerlerde görülür (6). Tendon, kollagen, raşitik kıkırdak gibi bazı maddeler enerji duvarını düşürür ve in vitro olarak uygun kalsiyum fosfat çözeltilerinden apatit kristal oluşumunu sağla-

yabilirler. Canlı organizmada bunun nasıl olduğu bilinmemekle beraber kollagen fibrillerin kalsifikasyonda esas rolü oynadıkları sanılmaktadır. Kollagenin yapısında veya fizikokimyasal kompozisyonundaki bir değişikliğin bu lokalizasyondan sorumlu tutulup tutulmayacağı bilinmemektedir. Ayrıca nükleasyon katalizi de esas mekanizma olabilir. Fosforilleştirilmiş kollagenin in vitro apatit nükleasyonunda lokal mekanizma için yeterli olduğu gösterilmiş (5), ancak nükleasyon kataliz hipotezinin basit bir difüzyon olduğu, yaşayan dokularda bulunmadığı ve kalsifikasyonu izah edemeyeceği bildirilmiştir. Olay komplekstir ve şu yapıları içermektedir :

- 1) Asit insoluble kollagenin özel bir biçimi,
- 2) Bir sulfatlanmış protein polisakkarit veya mukoprotein,
- 3) Adenozin trifosfat ve üridin trifosfat gibi enzim sistemleri,
- 4) Kalsiyum ve fosfat iyonlarını toplayan bir sistem.



Resim 1 : Kollagen üzerinde aktif çekirdek merkezleri
(McLean, F C. ve Urist, M, R., 1968)

Aktif çekirdek merkezi, kollagenin protofibrilleri arasında bir bölgededir. Aktif merkez bir anahtar-kilit mekanizması görmekte ve kalsiyum-fosfat iyon salkımlarını yakalamaktadır. Aktif merkez son-

radan bu yakalanan salkım halindeki iyonları çekirdek haline dönüştürmekten sorumludur (6) (Resim : I). Kollagen ve ana maddenin kimyasal yapısı diğer bağ dokularından büyük bir fark göstermemesine rağmen neden kemik kalsifiye olmaktadır? Bu olay alkale fosfataz ile yorumlanmıştır. Organik fosfat yapılarının yıkılması ile fosfat iyon konsantrasyonunu bu enzimin artırdığı ileri sürülmüştür (1). Bu konuda bir diğer yaklaşım nükleasyonu önleyici etki üzerinedir. Alkale fosfatazın, fonksiyon eksikliğini bozucu bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Enzim herhangi bir ürün sağlamamakta, kristalizasyonu önleyici maddeyi yıkmaktadır (6). Burada epitaksi olayını ve kalsifikasyon inhibitörlerini incelemek zorundayız.

Epitaksi : Ekstraselüler sıvının Ca x P miktarının çökme için yeterli olmasa bile kristal büyümesini sağlayabileceği, yani fazla doymuş (super saturated) olduğu belirtilmiştir. Kristal büyümesi için, iyonik difüzyon ve kristal büyümesinin devamını sağlayacak iyon konsantrasyonunu oluşturacak hücrenel aktiviteye ihtiyaç vardır (4).

Kalsifikasyonun başlaması için bir başlangıç noktasına gerek duyulur. Bu da Ca ve PO₄ bağlayabilecek bir seri kimyasal grupları kapsar. Ayrıca hidroksiapatit kristali içindeki iyonun taşıyacağı hacme eşit bir boşluğa ihtiyaç vardır. Bu başlangıç olayını kollagen ve ilgili protein polisakaritler yürütmektedir. Epitaksi olarak bilinen bu görüş, kalsifikasyon için geçerlidir. Kıkırdak kollajeni epitaktik özelliklere sahiptir (4). Kalsifikasyonun başlangıcı inhibitörlerin ortadan kaldırılmasına bağlıdır.

Pirofosfat : İnorganik pirofosfat organizmada çok önemli biyosentetik reaksiyonlarda rol oynar. Bu küçük konsantrasyondaki yapı invitro olarak, kollagen gibi çekirdekleşme maddelerinin (nucleating substances) bulunduğu bölgelerde kalsiyum tuzlarının bilhassa kalsiyum fosfatın çökmesini önlemektedir. Apatit kristalleri, plazmadaki pirofosfat konsantrasyonuna eş konsantrasyonda bir çözelti ile karşılaştırılırsa, pirofosfat, kristallerin büyümesini önlemektedir (2, 3). Pirofosfat ayrıca amorf kalsiyum fosfatın kristalleşmesini de önlemektedir. Pirofosfat ihtimalki kemik kristalleri tarafından Ca alınımını durdurarak kemik minerallerine nazaran ekstraselüler sıvının doyunluğunu artırmaktadır. Mineralizasyon, inhibitör faktör pirofosfatın kaldırılması ile başlar. Buda alkale fosfatazın etkisi ile enzimatik olarak oluşur. Kemikte yüksek miktarda alkale fosfataz, yüksek konsantrasyonda pirofosfatın mineralizasyonu önlemesinden

dolayı bulunur (4). Kalsifikasyon insan ve hayvanda çeşitli bölgelerde alkali fosfatın bulunup bulunmaması halinde de in vivo olarak başlamaktadır. Kalsifikasyon mekanizmasını açıklayabilmek için patolojik durumları aydınlatmak gereklidir. Önemli olan dokunun kimyasal yapısında, prenükleasyon fazında bir değişiklik olup olmadığıdır. Araştırmacıların bir kısmı kalsiyumun, diğer bir kısmı ise fosforun protein yapısını değiştirerek nükleasyon bölgeleri oluşturduğunu belirtmektedirler. Fosfatın enzimatik enerjisi kalsifikasyonun başlangıcında gerekli olan enerjiyi sağlayabilir.

Kollagen ve mine matris proteinlerinde bulunan organik matris bileşikleri araştırıldığında şu kaniya varılmıştır: Protein fosfokinaz da dahil olmak üzere kovalent bağlanan fosforun bulunması, proteinlerle inorganik kristalleri bağlayan bir köprüyü oluşturmayı mümkün kılar (5). Fosforilasyonun çekirdekleşmede başlangıç safhası olduğuna dair ileri sürülen hipoteze karşı tendon organik fosforun % 90'ı alınsa bile tendonun kalsifiye olduğu ve eksojen fosfatla tendonun fosforilasyonunun kalsifikasyonu önlediği bildirilmiştir (6). Kıkırdak mineralizasyonunun ilk safhalarında glikojenin yüksek olduğu ve rastitlik kıkırdak kalsifiye olurken glikojen taşıyan matris hücrelerinde olayın meydana geldiği belirtilmiştir. Ayrıca glikolitik çemberde bazı enzimlerin bozulması ile kalsifikasyon durdurulabilmektedir (in vitro).

Kalsifikasyonun kalsiyum ile ana madde arasındaki bir ilişki ile başladığı, ve matris mukopolisakkarit sülfatı ile kalsiyumun beraber bulunduğu ileri sürülmüştür (1).

Trifazik Lokalizasyon Mekanizması : Çeşitli patolojik durumlarda (göz ön odasında, kasta, deride) apatit depolanmaları göz önünde bulundurularak kalsiyumun ilk bağlanan iyon oluşuna dayanan bir teori ortaya atılmıştır. Kalsiyumun sadece kemik minerali formasyonuna girmediği ve şu etkileri de oluşturduğu söylenmektedir. Kalsiyum :

- 1) Kalsifiye olabilir matrisin oluşumunda,
- 2) Çekirdekleşme için etkili enerji duvarını düşürmede,
- 3) Dokuda ultramikroskopik boşlukları meydana getirmek için protein ve suyun atılımında,
- 4) Fosfat alınımında,

- 5) Çekirdekleşme bölgelerinde tripartit kalsiyum-fosfat komplekslerinin oluşumunda,
- 6) Tabakalı çökeltme vasıtası olarak apatit mineralinin çekirdekleşme merkezinde,
- 7) Doku içinde kristal meydana gelişinde etkilidir.

Kalsifikasyon, kırık ve kemikte normal kalsiyum konsantrasyonu altında başlayıp sürdüğüne göre, fizyolojik durumda matris formasyonu araştırılmalıdır. Kalsiyum bağlanması için reaktif karboksilik asit gruplarının sayısı lokal olarak artmaktadır. Trifazik lokalizasyon mekanizması, endojen ve eksojen hiperkalsemi ile lokal kalsiyum iyon konsantrasyonunun yükselmesi ve dokuda karboksilik ve reaktif grup sayısının ani artışıyla ilgilidir. Organik veya inorganik pozitif yüklü maddelerle karboksilik asit reaktif grupları arasında bir reaksiyon oluşmakta ve tutucu etkenler ortaya çıkmaktadır (6).

Kristal Büyümesi : Katı halin başlangıç parçalarının oluşumu diye bilinen çekirdekleşmeden sonra kristal gerçek büyüklüğüne erişinceye kadar genişler. Hidroksiapatit formülü en küçük sayılara indirgenebilen katı faz iyon oranlarıdır. Birim hücre sadece bu iyonların uzaydaki duruşunu gösterir. Kristaldeki iyonların ve birim hücrelerin milyonlarca kez tekrarlanmasıyla esas yapı oluşur. Kristal oluşumu kristal iç yapısı ilede ilgilidir. Bu duruma varış çekirdeğe yeni iyonların eklenmesi ile olur. Organik matrisin kendisi olgun kemiğin meydana gelişinde rol oynar ve olay basit bir çökeltme değildir. Kemik kristal yapısı iyonlar arası kuvvetlerle belirlenir. Kristallerin doğrultuları, kollagen fibril eksenlerinin uzunluğu ve x-ray diffraction'da apatit ve kollagen doğrultu benzerliği, kristallerin toplanmasında belirli bir mekanizmanın yürüdüğünü düşündürmektedir. Hidroksiapatit doğrultusu epitaksiye bağlanmaktadır ve kollagenin kendisinin epitaktik büyümeyi ayrıca kristallerin doğrultusunu sağladıkları iddia edilmektedir. Demineralize kemiğin remineralizasyonunda kollagen fibrillere göre kristal doğrultusunun esas kemik ile benzerlik gösterdiği bulunmuştur (6).

Kristal İç Yapısı : Genellikle oluştuğu ortama bağlı olmaktadır. Bazı iç yer değiştirmeler ve iyon değişimleri olmakla beraber devamlı fakat yavaş bir iyon hareketi görülmektedir (Bu, minerallerin değişebilir kısımlarından değişmez kısımlarına doğru olur). Ca^{45} verilmişinden sonra iskelette tutunan kısım birkaç haftada stabil kemik mineraline bağlanmaktadır. Bu konuda üç mekanizma öne sürülmektedir :

- 1) İç yapıda bulunmayan iyonların katılması ile yeniden kristalasyon (özölme ve yeniden oluşum)
- 2) Katı yapılardaki iyon iç hareketleri gibi termal difüzyon veya termal vibrasyon olayları
- 3) Yüzeydeki iyonlardan daha yavaş olan kristaller içi değişim (6).

Yüzey Kimyası : İ kısımdan farklı olup vücut sıvılarına ve hidrasyon kabuğına açık Ca^{++} , PO_4^{--} , CO_3^{--} ve OH^- iyonlarını kapsar ve iyon değişimi hızlıdır. Bu durum yeni ve kısmen mineralize olmuş osteonlarda daha yüksektir. Kemik yüzeyleri belirli bir çözünürlüğü olan sulu ortamla değindedir. Burada iyon değişimi olur ve labil yapı ile çok dinamik bir sistem bulunmaktadır. Yüzeyler çevre ile dengededirler. Kristal yüzeyinde pH sı 6.8 olan bir hidrojen iyon konsantrasyonu olduğu ileri sürülmüştür. Bundan başka Kristal çevresinde pH nın 6.8 den düşük olması gerektiği ve vücut sıvıları ile kristal yüzeyi arasındaki farkın kemik hücreleri tarafından yapılan asitle oluşturulduğuda belirtilmiştir.

Hücre dışı sıvıda bulunan Ca ve P konsantrasyonlarının kemik mineral yüzeylerindeki yerel pH değişimleri ile etkilendiği de bildirilmektedir. Bilindięi kadarı ile mineralin özölmesinden ve kemikten kana hareketinden asitlilik sorumludur. Bu olay paratiroid hormon ve D vitamininin düzenlemesi ile glikolitik çember içinde asit üretiminin kontrolü sonucu oluşur. Bazı araştırmacılar kemikte rezorpsiyonun çok olduğu yerlerde pH nın düştüğünü ileri sürmektedirler.

Mineralin çözünürlüğünde asidin ve sitrat iyonlarının rolü vardır. Glikolitik emberden ayrılan H^+ iyonları kristal yüzeyi ile reaksiyona girmekte bulun sonucu $Ca_3(PO_4)_2$ özölmektedir :

$$Ca_3(PO_4)_2 + 2H^+ \longrightarrow 3Ca^{++} + 2HPO_4^{--}$$

Burada konu ettiğimiz reaktif ve metabolik kemiktir. Stabil kemik ise daha az reaktiftir ve iyon deęişimine müsaittir.

Yüzey kristallerindeki olaylardan adzorpsiyon, Van der Waals kuvvetleri tarafından yürütölür ve birden fazla tabakayı kapsar. Ancak bilinen adzorpsiyon, gazların katı yüzeyinde tutunmasıdır ve

çözeltilerdeki iyonlar için bu durum geçerli değildir. Kemisorpsiyon, elektrovalent ve kovalent bağlanma ile olup bir tek tabakayı içine alır. Çözeltilerdeki iyonlar kemisorpsiyona tabidirler.

Hidroksiapatit, kalsiyum ve fosfat için kemisorberdir. Bugün kristal yüzeyindeki gerçek olayın iyon değişimi olduğu sanılmaktadır. Bu değişim izoionik veya heteroionik ise de kemik yüzeylerinde genellikle izoioniktir. Kristal çevresinde bir iyon havuzcuğu bulunduğu ve kemikle bu havuzcuk arasında iyon alışverişi olduğu kabul edilmektedir. Bu iyon alışverişi denge bozulduğu zaman oluşmakta ve kemiğin organik matrisi olaydan etkilenmemektedir.

Reaktif bir kemikte bir iyonun hidroksiapatitle ilişkide olması için şu dört seçenekten biri aranır :

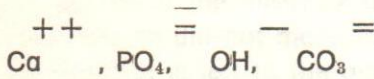
1) İyon kristalde ve stabildir (özel afinitesi olan Sr, Ra, Pb ve F gibi).

2) İyon kristal yüzeyindedir ve

a — Kristal yüzeyi içindedir. («1» deki iyonlar bu duruma da uyarlar)

b — Kemisorpsiyon güçleri ile yüzeyde adsorbe edilmiştir. (Na, Mg, sitrat ve uranil)

c — Hidrasyon kabuğu içinde, çözeltilindedir. (Yukarıdaki iyonlardan başka K ve Cl)



iyonları için ise durum fazlası ile dinamiktir. Zamanla (yaşlanma ile) kemikteki su kaybolunca iyonları alma imkanı da kaybolur (6).

Ö Z E T

Bu derlemede kemik minerallerinin olgunlaşması anlatıldı. Ayrıca biyolojik çözünürlük, kalsifikasyon, nükleasyon ve epitaksi olaylarını kapsayan kemik mineralleri dinamiği izah edildi. Yazı sonunda kristal büyümesi, kristal iç yapısı ve yüzey kimyasına da ayrıca yer verilerek bu konulardan bahsedildi.

S U M M A R Y

In this article, we tried to describe the developments of bone mineral. On the other hand, the dynamics of bone mineral that involve biological solubility, calci-

fication, nucleation and epitaxy have been explained. At the end of this subject, crystal growth, crystal interior and its surface chemistry have also been discussed.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — **Bauer, G. C. H., Carlsson, A., Lindquist, B.** : Metabolism and Homeostatic Function of Bone. «Mineral Metabolism, ed: Comar C. L., Bronner F., Academic Press, Vol I Part B, New York and London, 1961» içinde.
- 2 — **Fleisch, H., Straumann, F., Schenk, R., Bisaz, S., Ailgower M.** : Effect of Condensed Phosphates on Calcification of Chick Embryo Femurs in Tissue Culture. Amer. J. Physiol., 211: 821-5, 1966.
- 3 — **Fleisch, H., Russell, R. G. G., Straumann, F.** : Effects of Pyrophosphate on Hydroxyapatite and its Implications in calcium Homeostasis. Nature (Lond.), 212: 910-3, 1966.
- 4 — **Fourman, P., Royer, P.** : The Bone. «Calcium Metabolism and the Bone, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburg, second edition, 1968» içinde.
- 5 — **Gilmcher, M. E., Hodge, A. J., Schmitt, F. O.** : Macromolecular Aggregation States in Relation to Mineralization : The Collagen-Hydroxyapatite System as Studied invitro, Proc. N. A. S., 43: 860-67, 1957.
- 6 — **McLean, F. C., Urist, M. R.** : Bone. The University of Chicago Press, Chicago and London, third edition, 1968.

S U M M A R Y

In this article we tried to describe the developments of bone mineral. On the other hand, the dynamics of bone mineral that involve biological solubility, such