

Psikososyal Stresin Kemik Sağlığına Etkileri

Effects of Psychosocial Stress on Bone Health

Mustafa Emre ¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Günümüzde, fiziksel stresin kemiğin yeniden şekillenmesini uyardığını ve karmaşık mekanotransdüksiyon mekanizmalarıyla kemik yapısını ve işlevini etkilediği gösterilmiştir. Son yapılan araştırmalar, fiziksel stresin yanı sıra psikososyal stresinde (zihinsel, davranışsal, duygusal) kemik biyolojisini etkilediği ve sonunda osteoporoz, kemik ağrılarına ve kemik kırık riskinin artmasına neden olduğu hipotezine zemin hazırlamıştır. Bu etkiler, muhtemelen hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenindeki aktivitenin modülasyonu ile gerçekleştirildiği düşünülmektedir. İnsan ve deneysel hayvan çalışmalarında, psikososyal stresin insülin benzeri büyüme faktörleri, glukokortikoidler, katekolaminler, serotonin, GABA, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, reseptör aktivatör nükleer kappa ligandı ve sitokinlerin (IL-1-6-11-17, TNF α) salınımında değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Bu derlemede, psikososyal stresin kemiğin yapısal adaptasyonunda önemli bir oyuncu olduğuna dair mevcut bilgi durumu özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Stres, osteoporoz, kemik sağlığı

At the present time, it has been shown that physical stress stimulates the bone remodeling and affects the bone structure and function through complex mechanotransduction mechanisms. Recent research support the hypothesis that as well as physical stress, psychosocial stress (mental, behavioral, emotional) also affects the bone biology and eventually leads to osteoporosis, bone pain and increased risk of bone fracture. It has been considered that these effects originates from modulation of activity around the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In human and experimental animal studies, it has been reported that psychosocial stress brings about changes related to insulin-like growth factors, glucocorticoids, catecholamines, serotonin, GABA, brain-derived neurotrophic factor, receptor activator nuclear kappa ligand and release in cytokines (IL-1-6-11-17, TNF α). This review summarises the current state of knowledge that psychosocial stress has a crucial role in structural adaptation of bone.

Keywords: Stress, osteoporosis, bone health

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Prof.Dr. Mustafa Emre 

E-posta / E-mail: memre@cu.edu.tr

Adres / Address: Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Sarıçam, Adana

Telefon / Phone: +90 536 486 96 69

Geliş Tarihi / Received: 07.05.2020 **Kabul Tarihi / Accepted:** 24.08.2020

GİRİŞ

İskelet sistemi; ileri derecede özelleşmiş hücreler, mineralize olmuş ve mineralize olmamış konnektif doku matriksi ile kemik iliği kavitesi ve lakünleri içeren ve devamlı değişime uğrayan dinamik bir organdır. Kemikğin biçimlenmesi intrauterin hayatta başlar ve iskeletin maturasyonu tamamlanıncaya kadar devam eder. Kemik, kas-iskelet sisteminin çok önemli bir bileşenidir. Beyin, omurilik ve kalp gibi hayati organları korumak, vücudu desteklemek, harekete yardımcı olmak, kan hücrelerini üretmek ve başta kalsiyum olmak üzere mineral depolamak gibi işlevleri vardır. Bu işlevler yerine getirilirken kemikğin yeniden yapılanması, aktivasyon, rezorpsiyon ve reversal formasyon fazında bir dizi değişiklikler olmaktadır. Kemik kütlesinin korunması, yıkılan eski kemik ile yapılan yeni kemikğin birbirleriyle dengede olmasıyla mümkündür. Kemik dokusu, sağlıklı bir matrisi korumak ve değişen çevresel faktörlere uyum sağlamak için sürekli olarak yeniden modellenir (1-4). Bu mekanizmalardaki bozukluklar, azalmış kemik kütlesine ve yaşlanma ile (özellikle menopoz sonrası) artmış mikro veya makro kırık riskine yol açarak kemik sağlığını bozar (3).

FİZİKSEL STRES

Günümüzde çok sıkça telaffuz edilen stres; zorlu ya da rahatsız edici bir durum karşısında kişinin hissettiği duygusal ve fiziksel gerilimi ifade eder. Stres vücudumuzun çeşitli metabolik, psikolojik ve davranışsal fonksiyonlar gibi birçok bedensel fonksiyonu etkiler. Kişiden kişiye değişiklik gösteren stres; sosyal (psikososyal) ve sosyal olmayan (fiziksel) stres olmak üzere iki alanda kendini hissettirir. Fiziksel stres (FS) veya mekanik yüklenme, kemikte yapısal adaptasyonu indükleyen en önemli tetikleyicidir. Kemikğin strese karşı adaptasyonu, mikrofraktürlerin tamiri ve mineral hemostazın devamlılığı için kemikğin yeniden yapılanması oldukça önem taşımaktadır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda sağlıklı doku homeostazını destekleyen yüklenme rejimlerinin (veya tersine dejenerasyonla ilişkili matris kaybının) altında yatan mekanotransdüksiyon mekanizmalarının moleküler yanıtları araştırılmıştır (1-5). Mekanik uyarıları diğer hücrelere iletmede görev alan osteositler, mekanik kuvvetlerin ana

sensörleri olduğu ve çeşitli sinyal yollarla osteoblastların ve osteoklastların aktivitesini düzenlediği yaygın olarak kabul edilmektedir (6).

PSİKOSOSYAL STRES

Stres, organizmada psikolojik ve davranışsal bozukluklar (depresyon, anksiyete), deri, sindirim sistemi (mide ülseri, gastrit, mide ağrısı) ve bağışıklık sistemine kadar pek çok sistem üzerinde negatif etki gösterir. Karar vermede güçlük çekmek, unutkanlık, konsantrasyon eksikliği, hafızanın zayıflaması, hata yapmada artış ve iş kalitesinde düşüş göstererek kendini hissettiren sosyal (psikososyal veya zihinsel) stres, öngörülebilir biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği duygusal deneyim olarak tanımlanır (7). Psikososyal stresin endokrin, nöral ve bağışıklık sistemleri üzerindeki etkisi üzerine yapılan araştırmalarda, psikososyal stresin kemik homeostazını bozabileceğine dair bazı kanıtlar elde edilmiştir. Psikososyal stresin sinyal yollarını ve patolojik sonuçlarını incelerken farklı stres etkenine dair özellikler ayırt edilmelidir. Şimdiye kadar, belirli sosyal stres durumlarının örneğin, sosyolojik tehdit bileşenleri en güçlü fizyolojik tepkileri tetiklediği iyi bilinmektedir (8). Bununla birlikte, bireyler stres kaynaklarına ve maruziyet süresine (akut, kronik veya uzun/kısa süreli) bağlı olarak farklı tepki verirler. Zihinsel stres (ZS) 'e sıklıkla fizyolojik tepkiler eşlik etmektedir. Ancak, bu tepkinin arkasındaki fizyolojik mekanizmaların anlaşılması oldukça karmaşıktır. Çünkü genetik faktörler, beslenme, yaşam deneyimleri ve kişilik özellikleri hepsi gözlemlenen yanıtlara katkıda bulunmaktadır.

Biyolojik olarak, kısa/uzun süreli ZS otonom sinir sistemi ve hipotalamik hipofiz eksenini tarafından yönlendirilir. Otonom sinir sistemi içinde stres yanıtı, üç periferik katekolamin sisteminden (sempatik sinir sistemi, sempatik adrenal medüller sistem ve dopamin sistemleri) birine doğru ilerler (10). Ön hipofizde, stres yanıtı hipotalamik çekirdek etkileşimleri ve nöroendokrin hücre hormonu regülasyonu ile belirlenir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve sempatik sinir sistemi araştırmanın çoğunun odak noktası olmuştur. Ancak diğer hormonlar ve nörotransmitterler yeterince araştırılmamıştır. Akut psikososyal ve fiziksel

streste, stres sinyalleri hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini ve glukokortikoidler (kortizol) ve katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) içeren stres hormonlarının salgılanması yoluyla sempatomedüller yoldan başlar. Bağışıklık hücreleri (lökositler), bu stres hormonları için reseptörleri serbest bırakır ve inflamatuvar bağışıklık tepkisini değiştirerek hızla tepki verir. Bununla birlikte, kronik stres ve kronik stresle ilişkili zihinsel sağlık koşullarında, HPA eksenini düzensiz hale gelir ve bu da hiperkortizolizm veya glukokortikoid direnciyle sonuçlanır. Stresin patolojik hale gelip gelmeyeceği, stresin tipi, bireysel baş etme becerisi, stresörün süresi ve şiddeti gibi birçok faktöre bağlıdır (11).

Anksiyete (korku ve endişe duygusu) veya depresyon akut veya kronik stresin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Vücutta biyokimyasal ve fizyolojik değişikliğe yol açan depresyon, genellikle anksiyete ile birlikte görülür ve her iki durum da HPA yanıtını değiştirebilir. Anksiyete aşırı endişe, korku, sinirlilik, konsantrasyon olma zorluğu, artmış kalp atış hızı ve nefes darlığı gibi fiziksel semptomlarla kendini gösterebilir. Yaşlanma, HPA'yı daha fazla aktive ederek daha fazla glukokortikoid ve daha güçlü stres, endişe ve depresyon hissi oluşturur (12). Günümüzde, ruh sağlığı bozuklukları nüfusun önemli bir yüzdesini oluşturmaktadır. Psikososyal stresten kaynaklanan ruh sağlığı fiziksel sağlık kadar hastanın yaşam kalitesi üzerinde de önemli bir etkisi olduğu giderek daha fazla anlaşılmaktadır.

PSİKOSOSYAL STRESİN KEMİK YAPISINA VE İŞLEVLERİNE ETKİLERİ

ZS; kavga, yükseklik korkusu ve uçuş korkusu gibi akut bir olaya tepki olarak ortaya çıkabildiği gibi, yüksek stresli mesleklerin oluşturduğu kronik etkiler ile yaşamı tehdit eden travmatik stresler oluşturabilir. Depresyondan muzdarip postmenopozal kadınlarda, depresif olmayan kontrollere kıyasla lomber vertebra ve femur DEXA skorlarında azalma ve ZS ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında olası bir ilişki olduğu gösterilmiştir (13,14). Başka bir ifadeyle, depresif duygu durumu bozukluğu olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun azaldığı ifade edilmiştir. Her iki cinsiyet için yapılan çalışmaların çoğunda depresyon ve

KMY arasında negatif bir ilişki bulunmuştur, ancak birçok çalışma ZS'yi açıkça tanımlamamıştır (15). Depresyon ve anksiyete insanlarda bozulmuş kemik homeostazı, osteoporoz ve kırıklar için ek risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (15,16).

İnsan çalışmalarına kıyasla, deneysel hayvan modelleri daha sıkı kontrol edilebilmesi ve denek değişkenliğine izin vermesi gibi nedenlerle daha avantajlıdır. Özellikle stres modeline uygun hayvan türlerinin seçilmesi de oldukça önemlidir. Örneğin kemirgenlerde trabeküler ve Haversian gibi kemik bileşenlerinin yeniden şekillenmesinin olmaması, en uygun modeli seçerken önemi arttırmaktadır (17). Hayvanlarda stresi indüklemek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Su yoksunluğu, gece aydınlatması, stroboskopik aydınlatma, ısı ve nem değişimleri, kafes eğimi, kirli kafeslerde barınma veya gürültüye maruz kalma gibi indükleyici etkenler sayılabilir (18,19).

Siçanlarda ZS, periodontal kemik dokusunun parçalanmasını teşvik eder (20). Kronik strese maruz kalan farelerde kemik rezorpsiyon aktivitesi artmış bunun sonucu olarak da KMY'de azalma olduğu rapor edilmiştir (21). Daha ileri çalışmalar, stresin (sosyal izolasyon /elektroşok) farelerde kemik kütlesi üzerindeki rolü araştırılmış ve kemik kütlesinin farklı stres etkeninden etkilenebileceği sonucuna varılmıştır (22). Gelecekteki araştırmalar, bir deney boyunca kemik mikro-mimarisindeki değişiklikleri izlemek için in-vivo mikrobilgisayar tomografi görüntüleme gibi daha yeni tekniklerin kullanılması konuya açıklık getireceği öngörülmektedir. Elde edilen zorlayıcı kanıtlar, yetişkinlerde oluşan kronik stres ve depresyon insan ve hayvanlarda epigenetik sonuçları olduğunu göstermektedir (23,24). Bu nedenle, hayvan modellerine odaklanmak, kuşaklar arası ZS'nin kemik biyolojisi üzerindeki sonuçları araştırmanın yanı sıra terapötik müdahaleler ve çevresel koşullarının (örneğin, zenginleştirilmiş yaşam koşulları) test edilmesi yararlı olacaktır.

PSİKOSOSYAL STRES VE OSTEOPOROZ

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılma riskinde

artış ile karakterize, sistemik bir iskelet sistemi hastalığıdır. Başka bir anlatımla, osteoporoz osteoblast ve osteoklastların aktiviteleri arasındaki dengenin değişmesinden kaynaklanan bir iskelet sistemi hastalığıdır (25). Dolayısıyla, osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasında oluşacak bir negatif denge osteoporozu yol açacaktır. Kemik hücrelerinin aktiviteleri, oksijen, besin maddeleri, hormon, sitokinler, büyüme faktörleri ve serbest radikaller dahil olmak üzere çeşitli beslenme ve hücrel faktörlerden etkilenebilir. Osteoblast ve osteoklastların farklılaşması, osteoporoz patogeneğinde çok önemli olduğuna inanılmaktadır (26).

Doğal yaşlanma, zihinsel stres faktörleri ve biyokimyasal değişiklikler osteoporotik risk faktörlerinin birikmesine yol açar. Kronik zihinsel stres obezite, ateroskleroz, akciğer patolojileri ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir (27). Osteoporoz ile ilgili olarak, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) teşhisi konan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) asker gazilerinde, TSSB tanısı konan sivillere oranla osteoporoz riski daha yüksek bulunmuştur (28). Benzer şekilde, Holokost mağduru 73 kadının, kontrollere kıyasla osteoporoz prevalansında 3.47 kat artış olduğu, psikolojik stresin osteoporotik hastalık için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (29). Bununla birlikte, yazarlar bu olasılığı tartışmasalar da, yetersiz beslenme ve diğer faktörler de mutlaka rol oynamıştır. Foertsch ve ark. TSSB'nin kronik bir alt koloni barınma modeli tarafından indüklenen kronik stresin ergen farelerde büyüme plakası endokondral kemikleşmesi ile sonuçlandığını göstermiştir (30). Kronik stresli farelerin femurlarının büyüme plakalarında bulunan tirozin hidroksilazının (katekolamin biyosentezinde yer alan katalitik bir enzim) artan ekspresyonu, kemik uzunluğu ve yoğunluğunun azalmasını, kemik büyümesi üzerindeki stres kaynaklı katekolamin etkisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Psikolojik stresin, osteoporoz üzerindeki fizyolojik ve biyokimyasal etkisinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da, bazı çalışmalar beyin-immün sistem bağlantısı yoluyla stres hormonu sinyalleşmesinin önemli bir katkısı olduğunu göstermiştir (31). Kronik stres, artmış sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (27,32). İnflamatuar

faktörlerin osteoklast farklılaşması ve osteoblast popülasyonlarının apoptozu ile osteoporoz üzerinde zararlı etkisi olduğu gösterilmiştir (33). Diğer taraftan, konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada inflamatuvar faktörün osteoklast aktivitesi üzerinde inhibe edici etkiler gösterebileceği ve böylece osteoporozda kemik sağlığının potansiyel olarak iyileştirilebileceği öne sürülmüştür (34). Osteoporoz ve psikolojik streste inflamatuvar faktörlerin rolleri oldukça karmaşıktır. Osteoporoz ve kronik psikolojik stres bağlamında yapılmış çalışmalara bakıldığında oldukça sınırlıdır. Hastalık ile ilgili mekanizmalar ve paylaşılan risk faktörlerinin bağımsız olarak araştırılması için daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerekmektedir.

İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ (IGFs)

Esas olarak karaciğer tarafından üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), büyüme, gelişme, doku onarımı, DNA sentezinde ve dokuların çeşitliliğinde önemli görevler üstlenir. Kemik sağlığında, IGF-1 ve IGF-2 osteoblast-osteoklast etkileşimlerinin düzenlenmesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinde önemli düzenleyicileridir (35). IGF-I (17 kDa)'in yetersiz salgılanması durumunda osteoblast farklılaşmasının bozulduğu ve trabeküler kemik oluşumunda azalmaya yol açıp normal büyümenin gerçekleşmediği rapor edilmiştir (36). Kemik doku büyümesi ve gelişimi için gerekli olan IGF-I stres türleri arasında etkileşime izin verebildiği halde, FS ve ZS arasındaki etkileşimi doğrudan araştıran hiçbir çalışma literatürde mevcut değildir. Ancak, IGF'ler psikolojik stres (37) ve osteoporozda (38) rol oynadığı rapor edilmiştir. FS, osteoblast ve osteositlerde IGF-I sinyalleşmesini aktive ederek IGF-I üretiminin artmasına neden olur. IGF-I'in inhibisyonunda ise, yüklenmeye bağlı FS'nin oluşturduğu osteoblast proliferasyonu ortadan kalkmaktadır (39,40). İlginç bir şekilde, paratiroid hormon (PTH) FS'ye karşı osteojenik yanıtı artırdığı gösterilmiştir, ancak bu etkinin yaşa bağlı olduğu rapor edilmiştir, bu da ZS, FS ve yaşlanma arasındaki karmaşık etkileşimi gösterir (41). ZS'ye maruz kalan hastalarda bulunan inflamatuvar ortamlar, kemikteki mekanotransdüksiyon mekanizmalarını değiştirerek FS'ye karşı osteosit yanıtlarını kısıtlayabilir (42).

Depresyon veya anksiyete bozukluğu olan bireylerde dolaşımdaki IGF-1 arttığı (43,44) ve travmatik beyin hasarının takibinde IGF-1' in bireyin strese karşı savunmasızlığı için bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (45).

GLUKOKORTIKOİDLER

İmmün aracılı inflamatuvar süreçler, glukokortikoidler, katekolaminler, epinefrin ve norepinefrin dahil olmak üzere nöroendokrin hormonlar tarafından düzenlenir. Glukokortikoidler, adrenal bezlerden günlük ritimde veya stres durumunda endojen olarak salgılanan steroid hormonlar olup allerjik reaksiyonları ve inflamatuvar yanıtları baskırlarlar. Endojen veya ekzojen (sentetik) olarak var olan glukokortikoidler, hücre çekirdeğine girerek gen transkripsiyonunu düzenleyerek etkilerini gösteren hormonlardır. İnsanda salgılanan en önemli glukokortikoid kortizol olup glukokortikoid etkinin % 95'ini kortizol oluşturur. Sentetik glukokortikoidlerin hastalarda uzun süreli kullanımlarında osteoporozu neden oldukları bildirilmektedir (46). Kronik psikolojik strese glukokortikoid sinyalleşmesi, inflamasyon üzerinde derin etkileri olmakla beraber hastalık riskine de katkıda bulunduğu bildirilmektedir (47).

Serbest radikaller, nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonu yoluyla osteoklastogenez ve kemik matriksinin rezorbe edilmesinde rol oynar. NF-κB hücre büyümesi, farklılaşması, ölümü ve gelişiminin düzenlenmesi ile ilişkili çeşitli hücresel işlemlerde kritik roller üstlenmiştir. Oksidatif strese duyarlı olduğu bilinen NF-κB, tüm hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyonel faktördür. Sitoplazma içinde inaktif halde bulunur, aktive olduğunda hücre çekirdeğine taşınır. Glikokortikoidler, NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerle etkileşir ve immün sistemle ilgili bazı genlerin ekspresyonunu baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterirler. Bağışıklık sisteminde zayıflatıcı etkisi olduğu düşünülen psikolojik streste, NF-κB'nin glukokortikoidlere daha duyarlı hale geldiği ve osteoporoz riskine katkıda bulunabildiğini gösteren bazı kanıtlar vardır (48). Strese yanıt olarak salıverilen glukokortikoidlerin doğrudan kemik hücreleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Oluşan bu etki; osteosit canlılığının azalmasına, IGF-2'deki azalmaya bağlı olarak osteoblast fonksiyonunun azalmasına ve osteoklast

canlılığının uzamasına neden olduğu bildirilmektedir (49).

OKSİDATİF STRES

Süperoksit ve hidrojen peroksit gibi oksijen metabolizmasının serbest radikal ürünleri, çevresel uyaranlar (ör: sitokinler, ultraviyole radyasyon) ve patolojik koşullar altında üretilir ve salınır. Reaktif oksijen türler (ROS)'inde artış hücre için toksiktir ve hücrede proteinleri, lipitleri ve nükleik asitleri hasara uğratarak hücre içi sinyal yollarını bozar (50). ROS vücuttaki antioksidan sistem tarafından etkisizleştirilir. Bu sistem E ve C vitaminleri, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi ajanlardan oluşur.

Kemik kütlesi, kemik döngüsünü düzenleyen lokal ve sistemik mekanizmaları modüle eden genetik, hormon, stres ve yaşam tarzı gibi faktörlerden etkilenir. Kemik kütlesini önemli ölçüde etkileyen faktörlerden biri oksidatif strestir. Oksidatif stres hücre dışı kemik matrisinin ana bileşenlerinden biri olan fibronektine büyük ölçüde zarar vermektedir. Bu glikoprotein, osteoblastın bir substratı olarak işlev görür ve yapışma, proliferasyon, yer değiştirme, hücre şekli ve farklılaşma gibi çeşitli hücresel aktivitelerde yer alır. ROS, fibronektin moleküllerinin kısmi bozulmasına ve değişikliğine neden olur. Hasarlı fibronektin molekülleri kemik oluşumunda işlevlerini kaybederler (51).

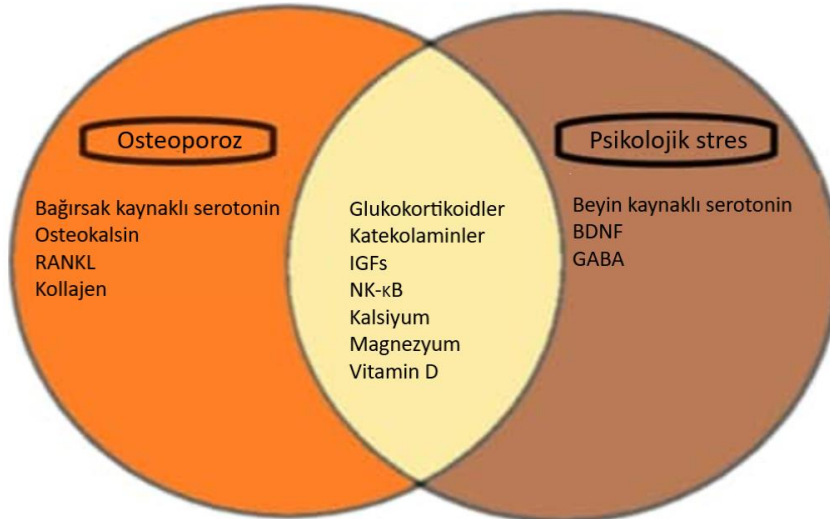
Yapılan çalışmalarda depresif hastalarda nöronal ve glial hücre sayısında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalmanın, ROS'un miktarındaki artıştan kaynaklandığı öne sürülmüştür (52). ROS'un kemik oluşumunu azaltarak osteoblast apoptozunu indüklediği gösterilmiştir (53). Osteoporoz üzerindeki etkilerle ilgili olarak, ovariektomi yapılan sıçanların kontrollere kıyasla artmış oksidatif strese sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, güçlü bir antioksidan olan palm tokotrienol ile sekiz haftalık tedavide, malondialdehit seviyesi baskılanmış, oksidatif stresin önemli bir belirteci olan plazma GSH-Px ve eritrosit SOD antioksidanlarının aktivitesinde artış olmuştur. Böylece, palm tokotrienoller oksidatif stres hasarını sınırlandırarak kemikte koruyucu etki yaptığı söylenebilir (54).

SEROTONİN

Serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT), uyku, yemek yeme, sindirim ve ruh hali düzenlemesi gibi bir dizi önemli sürece dâhil olan bir monoamin nörotransmitterdir. Triptofan aminoasitinden sentezlenen serotonin insanda mutluluk, canlılık ve zindelik hissi verir. Eksikliğinde insanda depresif, anksiyöz, yorgun ve sıkılgan bir ruh hali oluşur. Açlık, yorgunluk, stres, yemek, ışık ve ilaç gibi faktörler vücutta serotonin düzeyini etkilemektedir (55). Streste düzeyi düşen serotonin, bağırsakta ve beyinde farklı triptofan hidroksilaz (TPH), TPH-1 ve TPH-2 izoformları ile sentezlenir. Serotoninin büyük çoğunluğu (% 95), duodenumdaki enterokromaffin hücreleri tarafından periferde üretilir. Yakın zamana kadar, serotoninin kemikle etkileşmediği düşünülmüştür; ancak, son çalışmalarda kemik kütlesi ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde serotoninin etkili olduğu gösterilmiştir (56). Serotoninin, osteoblast proliferasyonunu düzenlediği in-vitro olarak gösterilmiştir (57). Osteoblast ve osteoklastların, serotonin reseptörlerini eksprese ettiği rapor edilmiştir (58,59). Beyinde üretilen serotoninin, kemik rezorpsiyonunu sınırlandırarak kemik oluşumu ve düzenlenmesine katkı sağladığı (60) ancak, periferden salınan serotoninin ise kemik oluşumunu engellediğini ve osteoblast proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (61).

KATEKOLAMİNLER

Katekolaminler; dopamin, norepinefrin ve epinefrinden oluşan, merkezi sinir sisteminde ve böbrek üstü bezlerinde üretilen stres hormonlarıdır. Özellikle, adrenal bezlerden salınan epinefrin ve norepinefrin, strese karşı hızlı yanıt oluştururlar. Psikolojik strese yanıt olarak norepinefrin veya epinefrinde kronik ve/veya tekrarlanan yükselmeler depresyonun gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bedensel ve/veya ruhsal sınırları zorlayan psikolojik stresin (örneğin, ani kötü haberler, korku gibi stres yükleyiciler) katekolamin salınımını tetikleyebildiği rapor edilmiştir (62). Dopamin, ağrı veya strese yanıt olarak belirli beyin bölgelerinde artış gösterir. Diğer katekolaminler gibi, dopamin kronik stres durumunda düzensiz hale gelebilir (63). Psikolojik stresin osteoporotik hastalık riskini ve şiddetini etkileyebilmesinin bir başka yolu, β-adrenerjik reseptörlerin osteoblastlar ve osteoklastlar üzerindeki katekolamin kaynaklı aktivasyonudur. Osteoklast farklılaşmasında en önemli transkripsiyon faktörleri arasında RANKL sitokini yer almaktadır. β-adrenerjik reseptör aktivasyonunun RANKL ekspresyonunu arttırdığı ve osteoklast farklılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir (64). β-agonisti ile yapılan tedavide, kemik rezorpsiyonunda artış olması nedeniyle kemik kaybı olduğu bildirilmektedir (65).



Şekil.1 Osteoporoz yolları ve psikolojik stres potansiyel olarak örtüşmektedir. Psikolojik stres ve osteoporoz farklı mekanizmalar yoluyla ortaya çıkarken, psikolojik stresle ilişkili zihinsel sağlık bozuklukları ve osteoporoz arasında örtüşen birkaç faktör vardır. Osteoporoz (sol panel) ve psikolojik strese (sağ panel) özgü moleküler faktörler listelenmiştir. Osteoporoz ve psikolojik stres ile ilişkili kesişen faktörler (orta panel) listelenmiştir. Doğal antidepresan olduğu düşünülen BDNF (beyin-kaynaklı nörotrofik faktör) psikolojik stres düzenlenmesinde rol oynar. Reseptör aktivator nükleer kappa ligandı (RANKL) sinyali osteoklast oluşumu ve kemik yıkımını düzenler.

GAMA-AMİNOBÜTRİK ASİT (GABA)

GABA; SSS'inde ana inhibitör nörotransmitter olup, duyguların kontrol edilmesinde ve stres tepkisinin çeşitli yönlerinin düzenlenmesinde rol oynar. GABA inflamatuvar sitokinleri ve reaktif oksijen türlerinin aktivitesini inhibe ederek, osteoblastogenezi uyardığı rapor edilmiştir. Bu nedenle, osteoporoz tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabilmesi bildirilmiştir (66).

SİTOKİNLER

Sitokinler, kemik hücresi aktivitesinin önemli düzenleyicileridir. Örneğin, IL-1, osteoklast sayısını artırır ve kollajen sentezini inhibe eder. Özellikle, yüksek konsantrasyonlarda kemik emiliminin en güçlü uyarıcılarından. Buna karşın IL-6, kemik rezorpsiyonu ve osteoklastik aktivitenin arttığı hastalıklarda güçlü bir osteotropik etki göstermektedir. TNF- α , IL-1 gibi hem osteoklast progenitörlerin gelişimini uyarır hem de olgun hücrelerin aktivitesini artırarak kemik emilimini artırır (67). Oksidatif stres kalp, barsak ve pankreasta proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun artırılmasında güçlü bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (68-70). Başka bir anlatımla, oksidatif stres proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini artırarak osteoporozu indüklediği gösterilmiştir.

SONUÇ

FS'nin kemik sağlığı ve hastalığındaki önemini gösteren kapsamlı biyofiziksel veya mekanobiyolojik kavramlara ek olarak, ZS'nin neden olduğu biyokimyasal ve psikonöroendokrinolojik uyumların sadece kemik kalitesi ile ilgili olmadığı, aynı zamanda FS ile önemli ölçüde etkileşime girebileceği konusunda yakın zamanda kanıtlar ortaya çıkmıştır. Ayrıca, yaşa bağlı risk faktörlerinin nasıl etkileştiği veya sinerjik olarak kemik sağlığını bozup bozmayacağı hakkında az da olsa bir belirsizlik vardır. Bu mini derleme, depresyon hastalarında osteoporozu yönelik profilaktik veya terapötik stratejilerin gelecekteki gelişimine rehberlik edebilir.

Fonlama

Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Alexander G. Robling and Charles H. Turner. Mechanical Signaling for Bone Modeling and Remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(4): 319-338.
2. Klein-Nulend J, Bacabac RG, Bakker AD. Mechanical loading and how it affects bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton. *Eur Cell Mater.* 2012;24:278-91.
3. Tümay Sözen, Lale Özışık, Nursel Çalık Başaran. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017; 4: 46-56.
4. Tan VPS, Macdonald HM, Kim S, et al. Influence of physical activity on bone strength in children and adolescents: a systematic review and narrative synthesis. *J Bone Miner Res.* 2014; 29:2161-81.
5. Maycas M, Esbrit P, Gortázar AR. Molecular mechanisms in bone mechanotransduction. *Histol Histopathol.* 2017;32(8):751-760.
6. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:229-38.
7. Baum A. Stress, intrusive imagery, and chronic distress. *Health Psychol.* 1990; 9:653-75.
8. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theo-retical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull.* 2004; 130:355-91.
9. Pia-Maria Wipper, Michael Recto, Gisela Kuhn et al. Stress and Alterations in Bones: An interdisciplinary Perspective. *Frontiers in Endocrinology.* 2017;8:96.
10. Levi L. Stress and Distress in Response to Psychosocial Stimuli: Laboratory and Real-Life Studies on Sympatho-Adrenomedullary and Related Reactions. Amsterdam: Elsevier (2016).
11. Miller GE, Murphy MLM, Cashman R, et al. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers. *Brain Behav Immun.* 2014; 41:191-9.
12. Yang L, Zhao Y, Wang Y, et al. The effects of psychological stress on depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13:494-504.
13. Furlan PM, Ten Have T, Cary M, et al. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry.* 2005; 57:911-7.
14. Julieta Ursula Schweiger, Ulrich Schweiger, Michael Hüppe, et al. Bone density and depressive disorder: a meta-analysis. *Brain and Behavior.* 2016;6(8),e00489,doi: 10.1002/brb3.489
15. Azuma K, Adachi Y, Hayashi H, et al. Chronic psychological stress as a risk factor of osteoporosis. *J UOEH.* 2015; 37:245-53.
16. Williams LJ, Pasco JA, Jackson H, et al. Depression as a risk factor for fracture in women: a 10 year longitudinal study. *J Affect Disord.* 2016;192:34-40.
17. Zhang ZD, Ren H, Shen GY, et al. Animal models for glucocorticoid-induced postmenopausal osteoporosis: An updated review. *Biomed Pharmacother.* 2016; 84:438-46.
18. Yirmiya R, Bab I. Major depression is a risk factor for low

- bone mineral density: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*.2009; 66:423–32.
19. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*.2005; 52:90–110.
 20. Neporada KS, Leont'eva FS, Tarasenko LM. Chronic stress impairs structural organization of organic matrix in bone tissue of rat periodontium. *Bull Exp Biol Med*.2003;135:543–4.
 21. Furuzawa M, Chen HY, Fujiwara S, et al. Chewing ameliorates chronic mild stress-induced bone loss in senescence-accelerated mouse (SAMP8), a murine model of senile osteoporosis. *Exp Gerontol*. 2014;55:12-8.
 22. Seferos N, Kotsiou A, Petsaros S, et al. Mandibular bone density and calcium content affected by different kind of stress in mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10:231-6.
 23. Toepfer P, Heim C, Entringer S, et al. Oxytocin path-ways in the intergenerational transmission of maternal early life stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 73:293-308.
 24. Bowers ME, Yehuda R. Intergenerational transmission of stress in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:232-44.
 25. Kelly RR, McDonald LT, Jensen NR, et al. Impacts of psychological stress on osteoporosis: clinical implications and treatment interactions. *Front Psychiatr*. 2019; 10:1-21.
 26. Monolagas SC. Birth and death of bone cells. basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr. Rev*. 2000;21, 115–117.
 27. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:5995–9
 28. El-Gabalawy R, Blaney C, Tsai J, et al. Physical health conditions associated with full and subthreshold PTSD in U.S. military veterans: results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *J Affect Disord*. 2018;227:849–53.
 29. Paratz ED, Katz B. Ageing Holocaust survivors in Australia. *Med J Aust*.2011;194:194-7.
 30. Foertsch S, Haffner-Luntzer M, Kroner J, et al. Chronic psychosocial stress disturbs long-bone growth in adolescent mice *Dis Model Mech*. 2017; 10:1399-409.
 31. Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Minelli A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1437:31-42.
 32. Chrousos GP. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol*.2000;106 (5 Suppl):S275-91.
 33. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016; 2:16069. doi: 10.1038/nrdp.2016.69.
 34. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, et al. Immunology of osteoporosis: a mini-review. *Gerontology*. 2016; 62:128-37.
 35. Canalis E. Growth factor control of bone mass. *J Cell Biochem*. 2009;108:769-77.
 36. Crane JL, Zhao L, Frye JS, et al. IGF-1 Signaling is essential for differentiation of mesenchymal stem cells for peak bone mass. *Bone Res*. 2013;1:186-94.
 37. Zegarra-Valdivia JA. Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders. *Medwave*. 2017; 17:e(7031) doi: 10.5867/medwave.2017.07.7031
 38. Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. Insulin-like growth factors and bone: The osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994; 206(2): 83-102.
 39. Reijnders CM, Bravenboer N, Tromp AM, et al. Effect of mechanical loading on insulin-like growth factor-I gene expression in rat tibia. *J Endocrinol*. 2007;192:131-40.
 40. Wasserman E, Webster D, Kuhn G, et al. Differential load-regulated global gene expression in mouse trabecular osteo-cytes. *Bone*. 2013;53:14-23
 41. Meakin LB, Todd H, Delisser PJ, et al. Parathyroid hormone's enhancement of bones' osteogenic response to loading is affected by ageing in a dose- and time-dependent manner. *Bone*. 2017; 98:59-67.
 42. Kulkarni RN, Bakker AD, Everts V, et al. Mechanical loading prevents the stimulating effect of IL-1beta on osteocyte-modulated osteo-clastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 420:11-6.
 43. Bot M, Milaneschi Y, Penninx BW, et al. Plasma insulin-like growth factor I levels are higher in depressive and anxiety disorders, but lower in antidepressant medication users. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 68:148-55.
 44. Deuschle M, Blum WF, Strasburger CJ, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) plasma concentrations are increased in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*.1997; 22:493-503.
 45. Santi A, Bot M, Aleman A, et al. Circulating insulin-like growth factor I modulates mood and is a biomarker of vulnerability to stress: from mouse to man. *Transl Psychiatry*. 2018; 8:142.
 46. Yasuhiro Tamura, Hiroko Okinaga, Hiroshi Takami. Glucocorticoid-induced osteoporosis; *Biomedecine & Pharmacotherapy*. 2004;58(9): 500-504.
 47. Miller GE, Murphy MLM, Cashman R, et al. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers. *Brain Behav Immun*. 2014; 41:191-9.
 48. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*.2007; 92:4514-21.
 49. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015; 1:e00(0014) doi: 10.1136/rmdopen-2014-000014.
 50. Lopez-Alarcona C, Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular- based assays. *Anal. Chim. Acta*. 2013; 763: 1e10.
 51. Suzuki H, Hayakawa M, Kobayashi K, et al. H2O2-derived free radicals treated fibrinectin substratum reduces the bone nodule formation of rat calvarial osteoblast. *Mech. Ageing Dev*. 1997; 98: 113-125.
 52. Michel TM, Pülschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders. *Curr Pharm Des*. 2012; 18:5890-9.
 53. Mao W, Zhu Z. Parthenolide inhibits hydrogen peroxide-induced osteoblast apoptosis. *Mol Med Rep*. 2018; 17:8369-76.
 54. Nazrun AS, Khairunnur A, Norliza M, et al. Effects of palm tocotrienols on oxidative stress and bone strength in ovariectomised rats. *Med Health*. 2008; 3:247-55.
 55. Sangkuhl K, Klein T, Altman R. Selective serotonin reuptake inhibitors pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2009; 19:907-9.
 56. Wadhwa R, Kumar M, Talegaonkar S, et al. Serotonin reuptake inhibitors and bone health: A review of clinical studies and plausible mechanisms. *Osteoporos Sarcopenia*.

- 2017; 3:75-81.
57. Dai SQ, Yu LP, Shi X, et al. Serotonin regulates osteoblast proliferation and function in vitro. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* 2014; 47:759-65.
 58. Hirai T, Kaneshige K, Kurosaki T, et al. Functional expression of 5-HT_{2A} receptor in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 396:278-82.
 59. Hodge JM, Wang Y, Berk M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry.* 2013; 74:32-9.
 60. Dimitri P, Rosen C. The central nervous system and bone metabolism: an evolving story. *Calcif Tissue Int.* 2017; 100:476-85
 61. Ducy P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *J Cell Biol.* 2010; 191:7-13. doi: 10.1083/jcb.201006123
 62. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965; 122:509-22.
 63. Vaessen T, Hernaes D, Myin-Germeys I, et al. T. The dopaminergic response to acute stress in health and psychopathology: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 56:241-51.
 64. Rodrigues W, Madeira M, da Silva T, et al. Low dose of propranolol down-modulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation. *Br J Pharmacol.* 2012; 165:2140-51.
 65. Kondo H, Togari A. Continuous treatment with a low-dose β -agonist reduces bone mass by increasing bone resorption without suppressing bone formation. *Calcif Tissue Int.* 2011; 88:23-32.
 66. Sani Ismaila Muhammad, Ismail Maznah, Rozi Mahmud, et al. Upregulation of genes related to bone formation by γ -amino butyric acid and γ -oryzanol in germinated brown rice is via the activation of GABAB-receptors and reduction of serum IL-6 in rats. *Clinical Interventions in Aging.* 2013;8; 1259-1271.
 67. Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M et al. Increase in cytokine production (IL-1 β , IL-6, TNF- α but not IFN- γ , GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 1997; 26: 63-71.
 68. Sia YT, Parker TG, Liu P, et al. Improved postmyocardial infarction survival with pobucol in rats: effects on left ventricular function, morphology, cardiac oxidative stress and cytokine expression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(1): 148-156.
 69. Afshari M, Larijani B, Abdollahi M et al. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients; A randomized, double-blind placebocontrolled clinical trial. *Biomed. Pharmacother.* 2004; 58: 546-550.
 70. Astaneie F, Larijani B, Abdollahi M et al. Alterations in anti-oxidant power and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of diabetic Type 1 patients. *Arch. Med. Res.* 2005; 36: 376-381.