



Kemik Doku ve Kemikleşme Çeşitleri

Uğur TOPALOĞLU, Muzaffer Aydın KETANİ, Berna GÜNEY SARUHAN

Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı-Diyarbakır.

Özet

Kemik doku destek, koruma gibi farklı görevlere sahip olmasıyla birlikte, dişlerin mina ve dentin katmanlarından sonra vücudun en sert dokusudur. Bu doku aynı zamanda iskelet kaslarının işlevini yerine getirmesini sağlayarak vücut hareketlerini de oluşturur. Kemik doku ve kemikleşmenin bazı hormon, mineral (Kalsiyum, Fosfor), beslenme şekli ve genetik faktörlere bağlı olarak yenilenme veya yeniden şekillenme gibi değişimler gösterdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak bu derlemenin amacı kemik doku ve kemikleşmenin önemi hakkında güncel bilgileri araştırmacıların dikkatine sunmaktır.

Anahtar Sözcükler: Kemik doku, Kemikleşme

Bone Tissue and Types of Ossification

Summary

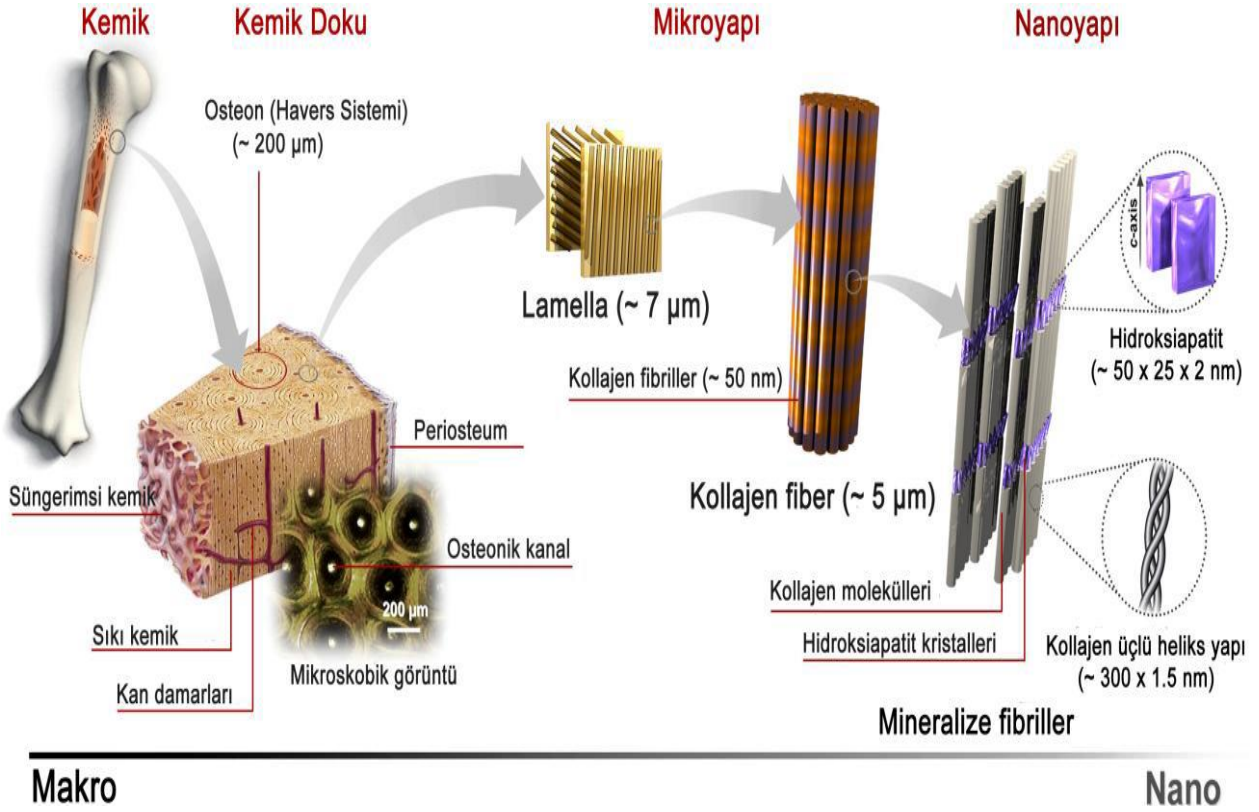
Bone tissue is the hardest tissue of the body after the mina and dentin layers of the teeth in addition that has different functions such as support and protection. At the same time, this tissue also provides body movements, enabling skeletal muscles to function. Bone tissue and ossification have been reported to show changes such as regeneration or remodeling due to some hormones, minerals (calcium, phosphor), feeding patterns and genetic factors. In conclusion, the aim of this review is to present the current information to the attention of researchers about the importance of bone tissue and ossification.

Key Words: Bone tissue, ossification

Giriş

Kemikler; kemik doku, kemik iliği ve bunları çevreleyen bir bağ doku olan periosteumdan oluşan oldukça damarlı ve sinirlerle donatılmış organlardır. Vücudu koruyan, destekleyen ve hareketini sağlayan iskelet sisteminin bir bileşeni olan kemik, aynı zamanda kanın oluşumunu sağlayan kemik iliği gibi özelleşmiş dokular için de bir koruma ve üretim bölgesidir (1, 2). Kemik dokusu vücutta bulunan kalsiyumun hemen hemen tümünü (%99) depolar ve günlük kalsiyum gereksinimi buradan karşılanır. Kalsiyumun kemikten salınması; kas kasılması, kan pıhtılaşması, hücre membranı geçirgenliği, sinir impluslarının iletilmesi gibi olaylarda vazgeçilmez olduğundan, yaşam için çok önemlidir (3). Vücudun diğer organlarında ve dokularında da olduğu gibi kemik doku da makrodan nanoya kadar değişen ölçülerde bileşenleri içeren hiyerarşik bir

düzenlenmeye sahiptir (2) (şekil 1). Kemik dokusu, kemik hücre dışı matrisi (ECM) ve Tip I kollajen (KOL-I) gibi mineralize olmayan organik yapıların yanı sıra mineralize olan inorganik karbonatlı apatit yapılarını da içermektedir. ECM içeriğinde proteoglikanlar, glikoproteinler ve sialoproteinler gibi çok sayıda matris proteini bulunur. Kemik inorganik bileşenleri ise hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfatların yanı sıra sitrat ve magnezyum gibi bileşenlerden oluşur. Kısacası kemik, genetik, metabolik ve mekanik faktörler tarafından etkilenen kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesiyle güçlenmiş bir organik matristen oluşan mineralize bir dokudur. Diğer bir deyişle kemik, doğal bir kompozit malzemedir (1,2).



Şekil 1: Kemiğin hiyerarşik yapısı (4)

Bu derlemede, son yıllarda kemik doku ve kemikleşme çeşitleri ile ilgili yapılan çalışmalar incelenip elde edilen güncel bilgilerin araştırmacılara katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Kemik Dokusu Hücreleri

Kemik, sert ve mineralize bir doku olmasına rağmen kan damarları ve çeşitli hücre tiplerini içeren canlı bir dokudur. Kemiğin yapımında ve yeniden düzenlenmesinde görev alan farklı hücre tipleri bulunmaktadır. Bu hücreler osteoprogenitör (osteoblast öncülü) hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır (2). Osteoklastlar hariç diğer kemik hücreleri kemik iliğinin stromal (mezenkimal) kök hücre popülasyonundan köken alırken; osteoklastlar yine kemik iliğinin hemopoietik hücrelerinden köken alır (5).

Osteoprogenitör Hücreler

Kemik dokusu olma yönünde şartlanmış mezenkim hücreleridir. Şekil olarak fibroblastlara benzerler ve mitoz bölünmeyle farklılaşarak osteoblastlara

dönüşebilen öncü hücrelerdir, bir başka deyişle osteoblastların prekürsörleridir. Çoğalan hücrelerden bir kısmı osteoblastlara dönüşür. Bu hücreler periosteum, endosteum ve havers kanallarında, uyarılma durumunda kemik oluşumu için osteoblastlara farklılaşmak için hazır durumda bulunurlar. Kemiğin büyüme döneminde ve kırık iyileşmesi dönemlerinde de mezenkimal hücrelerden osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini salgırlar (1, 5, 6).

Osteoblastlar

Osteoblastlar kemik yüzeyinde bulunan toplam kemik hücrelerinin %4-6 oluşturan kübik şeklinde olup, kemiği oluşturma fonksiyonuna sahip hücreler olarak bilinir (7). Kemiğin tip 1 kollojen liflerini ve matriks proteinlerini sentezleyip salgılayarak henüz kalsifiye olmamış olan osteoid dokuyu oluştururlar. Osteoblastlar endoplazmik retikulum, golgi ve salgı veziküllerine sahip olup, kalsiyum bağlayan osteokalsin ve osteonektin, glikozaminoglikanlar (GAG), glikoproteinleri ve alkalın fosfataz salgırlar.

Alkalın fosfataz osteoblastların aktif olduklarını gösteren önemli bir enzimdir. Sitoplazmaları alkalin fosfataz enziminden zengin olup bu enzim, kalsiyumun kalsiyum fosfat halinde matrikste çökmesini sağlayarak matriksin kalsifikasyonunda (kireçleşmesinde) iş görür. Osteoblastlar tarafından yeni sentezlenmiş ve henüz kalsifiye olmamış kemik matriksine osteoid adı verilir. Osteoblastlar, salgıladıkları bu osteoid doku içinde gömülü kalırlar ve matriks kalsifiye olunca faaliyetlerini azaltıp basıklaşarak birer osteosit haline dönüşürler. Osteoblast ve osteositler, bölünme yeteneği olmayan hücrelerdir (5, 6, 7).

Osteositler

Osteositler, kemik hücrelerinin % 90-95'ini oluştururlar ve yaklaşık olarak 25 yıl kadar ömrü olan hücrelerdir. Kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu sırasında kendi işlevleri yerleri ve morfolojileri ile osteoblastlar ve osteoklastlardan farklı olarak daha önceden tanımlanmıştır. İzole edilme zorluklarından dolayı kemik matriksten alınan osteositlerin fonksiyonları yıllardır yanlış anlaşıldı. Fakat teknolojinin gelişmesi ve farklı izole tekniklerin bulunması ile bu hücrelerin kemik dokuda çok önemli fonksiyona sahip olduğu belirlendi (7). Bu hücreler kireçleşmiş matriks içinde kalan ve metabolik faaliyetleri azalan osteoblastlardan farklılaşan, bölünme yetenekleri bulunmayan hücrelerdir. Matriks bunları birbirinden uzaklaştırır ve etrafında kavun çekirdeği biçiminde olan lakunlar şekillenir. Kemik dokunun canlı kalabilmesi için osteositlerin varlığı ile mümkündür. Yaşlanıp ölen osteositlerin buldukları yerlerdeki matriks bozulmaya başlar ve osteoklastlar tarafından eritilip rezorbe edilir. Kemik matriksi kireçlenmiş olduğundan madde transportu osteositler üzerinden gerçekleşir. Bu hücrelerin uzun uzantılara sahip olmasının nedeni budur. Besin maddeleri ve hormonlar (kalsitonin, paratiroid) içeren doku sıvısı bu sitoplazmik uzantılar üzerinden (gap janckşın yoluyla) hücreden hücreye geçer, böylece kan damarlarından uzak bulunan osteositlerin beslenmesi ve çalışmaları sağlanmış olur

(6, 8). Osteositler, osteoblastik aktivitenin son safhasını oluşturur ve kendiliğinden yenilenemezler. Osteoblastlarla aynı markırlara sahipler, fakat aynı zamanda osteositler özel markır olarak CD44 sahip olmakla birlikte bir özel membran reseptörüne ve güçlü bir eksprese özelliğine sahiptirler (9).

Osteoklastlar

Osteoklastlar rezorbsiyondan sorumlu ve kemik dokusunu yıkıma uğratan hücreler olup kandan gelen monositlerin birleşmesi (füzyonu) ile oluşurlar. Bunun için de kemik yapımı sırasında ortaya çıkar ve kemikler son şeklini alınca ortadan kaybolurlar. Bunlar büyük hücrelerdir (100 µm), çok çekirdekli, mitokondriden ve vakuollerden zengindir(9). Osteoklastlar, makrofajların ve monositlerin prekürsörleri olan 'Granülosit-Makrofaj Koloni Oluşturma Birimleri' (GM-CFU) olarak bilinen kemik iliği hematopoietik kök hücrelerinden köken alır (10). Osteoklastlar monosit kaynaklı oldukları için, mononükleer fagositik sisteme dahil kabul edilirler. Sitoplazmaları genellikle asidofil boyanır ve bol miktarda lizozom ihtiva eder içerdikleri çeşitli lizozomal enzimleri, kemik dokusuna dönük olan ve çok sayıda uzun-kısa kalın-ince sitoplazmik uzantılar bulunan yüzeylerinden hücre dışına vererek kemikleri eritmeye çalışırlar, böylece kemik yüzeyine oturdukları yerlerde çukurlar açarlar, bu çukurlara Howship lakünaları adı verilir. Paratiroid hormonu osteoklastların sayısını ve faaliyetlerini, dolayısıyla kemik rezorbsiyonunu artırır ve böylece kan kalsiyumunu yükseltir. Kemik yapımı sırasında, osteoklastlar trabeküllerin yüzeylerinde veya kompakt kısımların iç yüzlerinde yerleşerek buraları eritirler; bu sırada bir taraftan da osteoblastlar yeni kemik dokusu yaparlar. Bu sayede kemik dokusu uzayıp genişleyebilme ve yaşlanıp yıpranan kısımlarını ortadan kaldırıp yerine yenisini yapabilme olanağına kavuşur (6).

Kemik Matriksi (Şekilsiz ara madde)

Kemik dokusu, kemik hücre dışı matrisi (ECM) ve Tip I kollajen (KOL-I) gibi mineralize olmayan organik

yapıların yanı sıra mineralize olan inorganik karbonatlı apatit yapılarını da içermektedir. ECM içeriğinde proteoglikanlar, glikoproteinler ve sialoproteinler gibi çok sayıda matris proteini bulunur. Kemiğin inorganik bileşenleri ise hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfatların yanı sıra sitrat ve magnezyum gibi bileşenlerden oluşur (2). Tip I kollojen organizmada en bol olarak bulunan kollojen türü olup kemik dokunun yanı sıra derinin (dermisinde), tendo ve ligamentlerde, organ kapsüllerinde, fibröz kıvrımda, dişlerde (dentin katmanında) bu tip kollojen demetler veya iplikler halinde görülür. X Ray incelemeleriyle kemik inorganik matriks içerisinde kalsiyum ve fosfor hidroksiapatit karistallerini oluşturduğu bulunmuştur. Kemiğe sağlamlık veren kollojen ipliklerdir, sertlik sağlayan ise hidroksiapatit kristalleridir. Bu kristaller, kollojen fibril ağı içerisinde depo edilmiş olup etrafları su ve iyonlardan oluşan bir tabaka ile sarılmıştır. Bu tabaka vücudun kalsiyum ve fosfor ihtiyacı karşılanmadığı durumlarda kemik dokudan kana kalsiyum ve fosfor verilmesine yardımcı olur (11).

Kemik Zarları

Kemiğin iç ve dış yüzeylerini kaplayan, bağ doku iplikleri ve hücrelerinden oluşan örtü şeklindeki kemik zarlarıdır (12).

1. Periosteum (Periost)

Periosteum kemiği dıştan saran kalın bir tabaka olup, dış fibröz tabaka kollajen fibrilleri ve fibroblastları içerir, hücreden zengin olan iç tabaka da ise osteoprojenitör hücreleri bulunur. Sharpey fibrilleri olarak isimlendirilen periosteal kollajen fibriller kemik matriksi içine nüfuz ederek periosteumun kemiğe sıkıca bağlanmasını sağlar. Periosteum da kan damarları, lenf damarları ve sinir tellerinden oluşan yoğun bir ağ bulunur. Periosteum osteojenik özelliktedir(2, 5, 12).

2.Endosteum (Endost)

Endosteum tabakası periosteum tabakasından daha ince olup, kemiğin içindeki bütün boşlukları örter. Tek katlı

yassı ya da kübik osteoprojenitör hücreleri ile az miktarda retiküler bağ dokusundan oluşur. Kemikte bulunan tüm boşluklar Havers kanalları, Volkman kanalları ve süngerimsi kemiğin ilik boşlukları da tamamen endosteum ile örtülüdür (5, 8, 12). Periosteum ve endosteum kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarılabilmesi için gereklidir. Kemik doku için osteoprojenitör hücre ve osteoblast kaynağıdır (12).

Kemik Doku Çeşitleri

1. Primer Kemik Dokusu (Olgunlaşmamış, İmmatür, Örgümsü)

Fötal gelişim ve kemik onarımı sırasında şekillenir, geçicidir ve sekonder kemik dokusuna dönüşür. Primer kemik dokusunda kollojen iplikler gelişigüzel seyrederler, temel madde yeterince sertleşmemiş olup, osteositler sayıca bol ve doku içinde düzensiz şekilde dağılmışlardır. Osteositlerin içine yerleştiği lakunler de yuvarlakçadır. Yetişkinlerde primer kemik dokusu; kafatası yassı kemiklerinin eklem yerlerinde, diş alveollerinde ve tendonların kemiklere giriş yerlerinde bulunur (6, 12).

2.Sekonder Kemik Dokusu (Olgun, Matür, Lamellar)

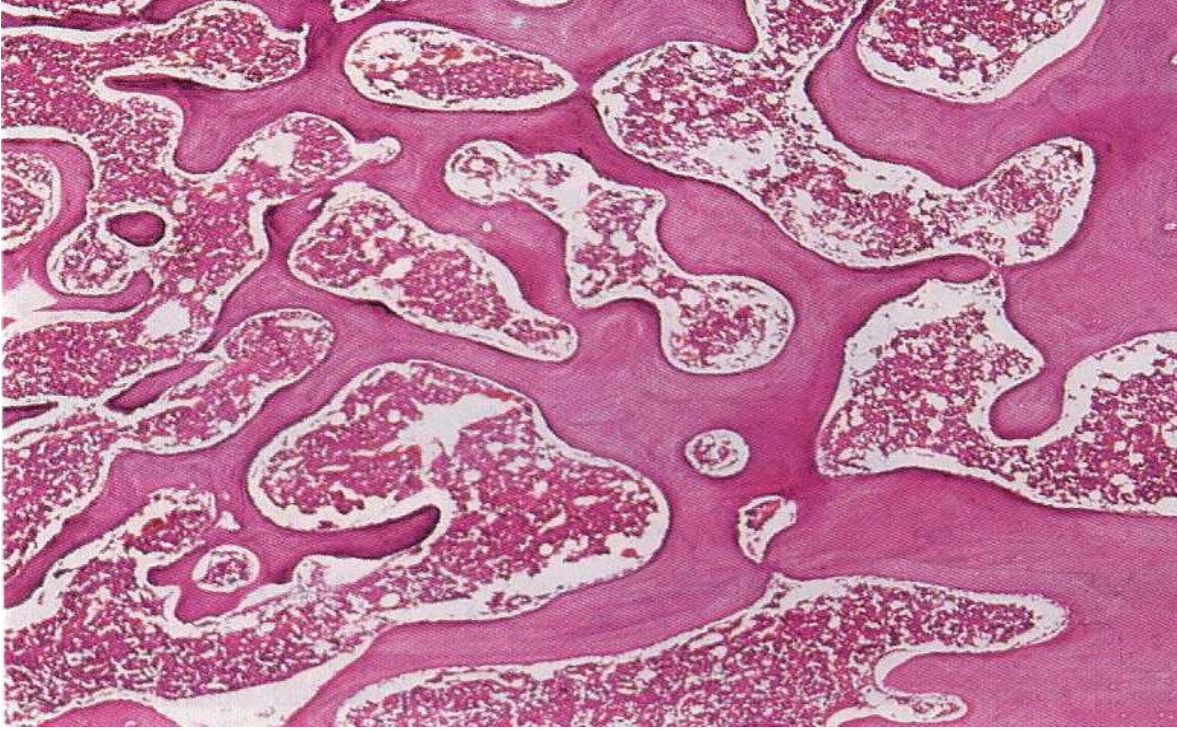
Genellikle yetişkinlerde bulunan, uzun, kısa ve düzensiz şekillerde olabilen kemiklerdir. Lamelli bir yapı gösterdiğinden bunlara kemik lamelleri denir. Bir lamel içinde bulunan kollojen iplikler birbirine paralel seyrederken, komşu lamellerde ki iplikler çapraz veya spiral şeklinde seyreder. İpliklerin bu seyirleri sekonder kemiklere büyük dayanıklılık kazandırır. Kalsiyum tuzları, hidroksiapatit kristalleri şeklinde kollojen iplikler üzerinde birikmiş olup, mineralizasyon tamamlanmıştır (6, 12). Sekonder kemik morfolojik olarak, toplam iskeletin %20 si olan kortikal (kompakt, sıkı) ve %80'i olan kanselöz (spongiyöz, süngerimsi) kemik olmak üzere iki şekilde bulunur (2).

Spongiyöz (Süngerimsi, Kanselöz) Kemik

Spongiyöz kemik %50-90 gözenekliliğe sahip olup yaygın olarak uzun ve kısa kemiklerin epifiz ve

metafizi ile yassı kemiklerin iç kısımlarında yer alır. Spongiyöz kemik birbiriyle ilişkili düzensiz anastomozlaşan kemik trabeküllerinden oluşur. Trabeküllerin arasında düzensiz boşluklar olup kemik iliği ile doludur (Şekil 2). Makroskobik görünümü ile

süngere benzer ve süngerimsi kemik doku olarak tanımlanır. Kemik dokunun beslenmesi kemik iliğindeki damarlardan kanaliküller vasıtasıyla sitoplazmik uzantıları ile gerçekleşir. Havers ve Volkman kanalları yoktur (2, 12).



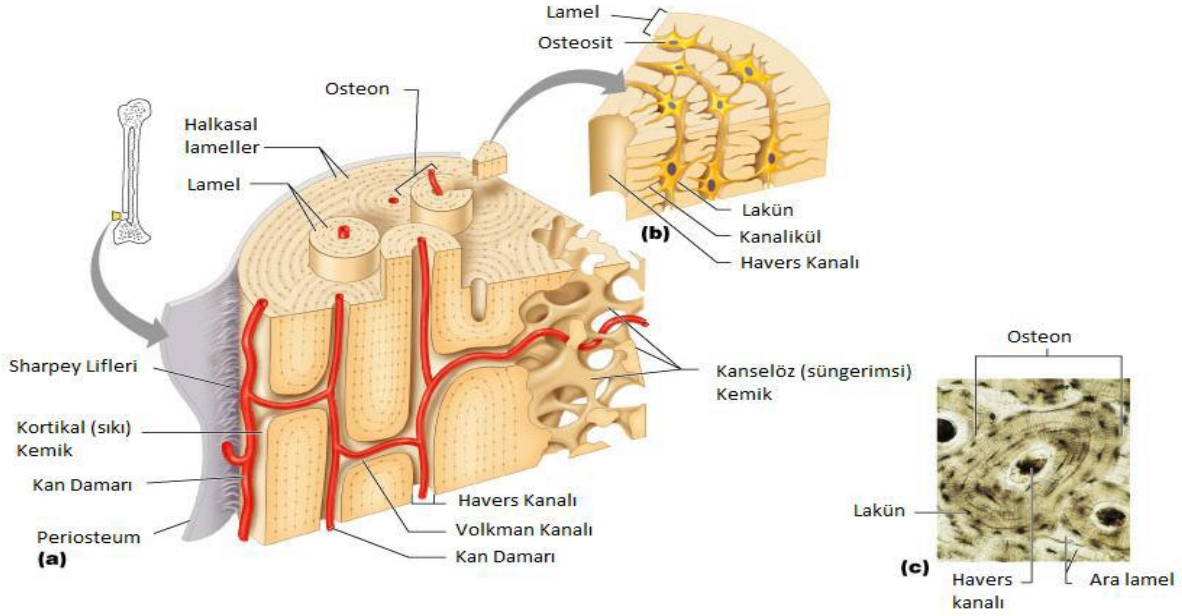
Şekil 2: Spongiyöz (Süngerimsi) Kemik Histolojik görüntüsü

http://personalpages.manchester.ac.uk/staff/j.gough/lectures/te/7_8_bone/bone1/spongy_wfh

Kompakt (Sert, Kortikal) Kemik

Uzun kemiklerin gövde kısmı olan diyafiz kısmı kompakt kemikten yapılab olup, medullar kaviteye bakan yüzünde ise çok az spongiyöz kemik bulunur. Organizmada bulunan tüm kemiklerin dış yüzeyleri kompakt kemik yapısındadır. Kısa kemiklerin merkezindeki spongiyöz kemik dıştan kompakt kemikle çevrelenmiştir (12). Kompakt kemik sekonder kemik yapısında olup osteon veya havers sistemi olarak

isimlendirilen silindirik birimlerden oluşur. Havers kanalı 20-100 µm çapındadır ve 1-2 adet damar içerir. Bu sistemler kortikal kemiğin içinde dallanmış olarak bulunan, yaklaşık olarak 400 µm boyunda ve 200 µm genişliğindeki silindirik yapılardır. Havers kanallarının etrafı 3-7 µm kalınlıktaki lamellerden, hücrelerden ve sert bir matristen oluşur (2). Mikroskobik olarak incelendiğinde şekilde olduğu gibidir (Şekil 3).



Şekil 3: Kemik doku mikroskopik yapısı gösterilmektedir (2).

Osteonlar havers kanalı olarak adlandırılan bir santral kanal çevresinde konsantrik olarak yerleşmiş kemik lamellerinden oluşur. Havers kanalı gevşek bağ dokusu içinde damarları (küçük arteriol veya bir venül bazende tek bir kapillar) ve sinirleri içerir. Kanallar çevresinde konsantrik dizilen lamellere havers lamelleri denir. Komşu havers kanalları diğer kanallarla, kemik iliğiyle ve periosteumla volkmann kanalları sayesinde bağlantı kurar. Endosteal ve periosteal yüzeylerden dokuya giriş yapan damar ve sinirler bu kanallar içinde seyrederek havers kanallarına ulaşırlar. Volkmann kanalları havers kanalları aksine konsantrik lamellerle kuşatılmamıştır. Kemik yapan hücreler olan osteoblastlar da osteosit haline dönüşerek kemik dokusu içinde lakunlara yerleşir. Lakunlar lameller üzerinde olup, komşu lakunlarla kanaliküller aracılığıyla bağlantı kurarlar. Havers kanalları ile bağlantılı olan bu kanaliküller aynı zamanda osteositler ile kan damarları arasında maddelerin geçişini sağlarlar (2, 5, 13).

Osteonlarda kollojen liflerin organizasyonu özellik gösterir. Aynı lamel içinde kollojen lifler birbirine paralel seyrederek ancak komşu lamellerin kollojen liflerinin yönleri birbirinden farklıdır. Osteonlar

arasında kalan aralık intertisyel lameller ile doludur. Bu lamellerin kemik rezorpsiyonu sırasında kısmen rezorbe olmuş eski havers sistemleri olduğu düşünülmektedir. Kemik doku iç ve dış yüzünde endosteal ve periosteal kemik lamelleri bulunur. Bunlara iç esas lameller ve dış esas lameller veya sirküferensiyel lameller denir (5, 12).

Kemikleşme (osteogenez, ossifikasyon)

Kemik yapımına aynı zaman da kemikleşme adı verilir. Kemikleşme iki yolla gelişir, bunlar intramembranöz ve endokondrial kemikleşmedir. Bu iki yolla da ilk gelişen kemik primer kemik olup zaman içerisinde yerini sekonder kemiğe bırakır. Kemik gelişimi döneminde primer, sekonder kemik ve rezorpsiyon alanları yan yana görülür (14, 15).

İntramembranöz Kemikleşme

Bu tür kemikleşmede kemikler embriyodaki mezenşimal bağ dokusu yapısından farklılaşarak doğrudan kemik haline dönüşürler. Bazı kafatası ve yüz kemiklerinin gelişimi sırasında veya kemik onarımı sırasında, eğer kemik segmentleri stabilize edilirse, mezenkimal öncü hücreler, intramembranöz kemikleşme adı verilen bir süreçte doğrudan kemik

oluşturucu osteoblastlara dönüşürler (14). Mezenkimal hücreler, osteoblastlara farklılaşır ve kemik matriksi salgılanmaya başlanır. Oluşan primer kemik spikülleri ve trabekülleri anastomozlaşarak ağsı kemik dokuyu oluşturur. Kalsifikasyon sonunda matriks içinde kalan osteoblastlar osteositlere dönüşür. Kalsifiye olmayan iç ve dış kısımlarda mezenşim periosteum ve endosteuma dönüşür. Osteoblastik aktivite ile kollojen ve ara madde evresinde kemiğe lamelsiz kemik yapısı hakim olup primer spongiyöz kemik şekillenir. Ara maddede kalsiyum çökeltmemiş olup osteoid doku bulunur. Zaman içerisinde kalsifikasyon şekillenerek osteoblastlar lakun içerisine yerleşir. Birçok ossifikasyon merkezinin birleşmesiyle spongiyöz kemik oluşur. Süngerimsi kemiğin şekilleneceği bölgelerde, trabeküller belli bir alanda sınırlı kalarak mezenşimal bağ doku kırmızı kemik iliği yönünde differensiyasyon olur. Kompakt kemikte ise trabeküllerin üzerinde yeni yapımlar olup kemik kalınlaşır. Damarlar ve onu çevreleyen bağdokusu sıkışır ve havers kanalları şekillenir (8, 16). Kafatasının yassı kemikleri, mandibula ve maksillanın bazı bölümleri bu tür kemikleşmeyle meydana gelir. Kafatası yassı kemiklerinde içte ve dışta kompakt kemik, orta kısmın da ise spongiyöz kemik oluşturur (12).

Endokondral Kemikleşme

Memeli iskeletinin çoğunluğu kafatası kemikleri hariç kıkırdığın yerini kemik dokunun almasıyla meydana gelen endokondral kemikleşme ile meydana gelir (17,18).

Vertebral kolon, pelvis ve ekstremiteler kemikleri endokondral kemikleşme ile oluşur. Bu tür kemik oluşumunda, ilk önce kıkırdak dokusu oluşur ve sonunda kemik dokusu ile yer değiştirir. Endokondralın ilk belirtisi uzun kemikte kıkırdak modelinin ortasındaki (diyafiz) kondrositin hipertrofisiyle kemik oluşumunun lokal bir genişleme göstermesidir (19). Hiyalin kıkırdaktan minyatür bir model oluşur, bunu takiben kıkırdak modelin yerini kemik doku alır. Kemikler son şeklini alıncaya kadar bir taraftan yeni

kemik yapılır, diğer taraftan da yapılan kemiğin bir bölümü yıkılır (remodelling) (3, 12). Kıkırdak modelin diyafiz bölgesinde, kıkırdak örtün perikondriumun iç katındaki mezenkim hücreleri bölünerek osteoprogenitör hücrelere, onlar da osteoblastlara farklılaşır. Osteoblastlar burada kemik matriksi sentezleyip etraflarına salgırlar ve kendileri de matriks içinde gömülü kalıp osteositlere dönüşürler, böylece kıkırdak modelin diyafizinde, intramembranöz kemikleşme ile silindirik biçiminde bir kemik manşet oluşur. Kemik manşeti saran zar da artık, periosteum olarak adlandırılır. Normalde kıkırdak matriksi kan damarı içermediği için kıkırdak hücreleri, perikondriumdaki kan damarlarından çıkan besin maddelerinin difüzyonuyla beslenir. Ancak kemik manşet şekillenince difüzyon engellenir ve böylece kemik manşetin çevrelediği alandaki kıkırdak hücrelerinin beslenemeyip bozulmalarına yol açar. Bozulmaya yüz tutan hücreler önce irileşir (hipertrofi), peşinden de dejenere olmaya başlarlar. Hücreler dejenere olup yıkıldıktan sonra geriye sadece hücreler arasındaki kıkırdak matriksi (kıkırdak spikülleri) kalır. Bu sırada periosteumda osteoklastlar belirir ve bunlar kemik manşeti yer yer delerek foramen nutrisyonları açarlar, periosteumdaki kan damarlarının bir kısmı bu deliklerden girip, kıkırdak spiküllerinin arasında kalan boşluklara filizlenirler (6, 18). Osteoblastların kemik matriksi salgılaması ile primer ossifikasyon merkezi şekillenir. Primer kemikleşme merkezinin büyümesi, periostal kemik manşetin epifizlere doğru büyüüp ilerlemesi sonucunda aynı olayların tekrar etmesiyle gerçekleşir. Bu sırada osteoklastlar aktif haldedir ve kemikleşmenin başlangıcından itibaren kemik spiküllerini merkezden başlayarak rezorbe ederler, böylece kemik iliği boşluğunu meydana getirirler. Bu boşluk, kıkırdak modelin kemikleşmesi ve uzaması tamamlanıncaya kadar epifizlere doğru büyür ve dejenere olarak ölen ve yerinde kemik dokusu gelişen kıkırdak hücrelerinin kaybı, modelin epifizleri ile diyafizi arasındaki kondrositlerin hızlı mitoz bölünmeleriyle telafi edilmeye çalışılır. Mitozla

çoğalıp alt alta dizilen kondrositler birbirine paralel seyreden hücre kordonları (izogen gruplar) oluştururlar. Bu çoğalmalara bağlı olarak kırıkta taslağın boyu devamlı uzar ve bunu epifizde görülen ikincil kemikleşme merkezi izler ve daha sonra başlayan diğer kemikleşme bölgeleri ile devam eder. İkincil kemikleşme merkezlerindeki kemikleşme, diyafizdekinden farklı olarak ışınal yönde bir büyüme gösterir; bu yüzden epifizler şişkin bir biçim alırlar. Uzun ve kısa kemiklerin epifizlerindeki kemikleşme eklem yüzeylerine kadar devam etmez; bu kısımda kırıkta bir bölge kalır ve büyümenin tamamlanmasından sonra eklem kırıkta olduğu olarak varlığını sürdürür (6, 8). Primer ve sekonder kemikleşme merkezleri arasında, kemiğin uzamasına hizmet eden ve epifiz plağı adı verilen kırıkta bir alan bulunur ve kemikleşme sona erinceye kadar epifiz plaklarındaki kırık hücreleri diyafiz yönünde bölünüp çoğalarak sürekli kırıkta dokusu yaparlar. Bu kırıkta dokusu da, yukarıda açıklanan yolla devamlı olarak yerini kemik dokusuna bırakır (6). Endokondral kemikleşme, dolaşım yoluyla sıkı bir şekilde kontrol edilir. Sistemik hormonlar ve lokal olarak üretilen sinyal faktörleri: bunlar hint kirpi (Ihh), paratiroid hormonu(PTH) ve paratiroid hormonu ile ilgili protein (PTHrP) ve bunların reseptörü PTH1R, fibroblast büyüme faktörü 18 (FGF-18) ve reseptörü FGFR3, vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), kemik morfogenetik proteinler (BMP'ler) ve Wnt proteinleri ile bunlara ek olarak, transkripsiyon faktörleri Sox9 ve Runx2 / Cbfa1 büyüme plağındaki kondrositlerin çoğalmasın ve farklılaşmasında da büyük rol oynamaktadırlar (17, 20). Sonuçta hyalin kırıkta model iki yer hariç tamamen kemiğe dönüşür. Bunlardan biri hayat boyu kalıcı olan eklem kırıkta'dır (ki; bunu dıştan perikondrium sarmamıştır). Diğeri ise kemiğin epifiz ve diyafizi arasında kalan 1-2 mm kalınlığındaki epifizyal disk ya da epifizyal plak adını alan yerdir. Epifizyal plak uzun kemiklerin büyümesinden sorumlu

olup yetişkin insanlarda ortalama yirmi yaşında kapanır. Epifizyal plak kapanır kapanmaz kemiğin uzama büyümesi dururken enine büyümesi devam edebilir (11, 16). Farelerde ise hevers sisteminin olmamasıyla birlikte yaşa ve genotip özelliklere bağlı olarak epifizyal plak tam olarak kapanmaz. Sıçanlarda da fare ve hamsterlarda olduğu gibi havers sistemi bulunmaz. Yetişkin sıçanlarda, özellikle bazı erkek sıçan cinslerinde büyüme devam ederken epifiz plağın kemikleşmesi bir yaşına kadar tamamlanmaz (21). X ray ışınları ile gençlerde iskeletin büyümesini ve kemik yaşının belirlenmesi için de epifizyal plağın açık veya kapalı olup olmadığına bakılır. Epifizyal plak kırıkta diyafiz yönünde devamlı mitozla çoğalır ve çoğalan hücreler kemiğe dönüşür, böylece kemiğin uzaması sağlanır. Çoğalan epifizyal kırıkta hücreleri epifizden- diyafize Doğru sırasıyla şu beş zona ayrılır (Şekil 4), (11, 16,17).

1-Dinlenme zonu: Hücrelerinde değişiklik görülmeyen normal hiyalin kırıkta'dan oluşur.

2-Proliferasyon: Burada kırıkta hücreleri hızla bölünüp üst üste dizilerek kemiğin uzun eksenine paralel kolonlar meydana getirirler

3-Hipertrofi: Sitoplazmalarında glikojen birikmiş büyük kırıkta hücrelerinden oluşur. Hücreler çok sayıda vakuol içerir

4-Dejenerasyon ve kalsifikasyon: Kırıkta hücreleri dejenere olup ölmeye başlar. Hücreler öldükten sonra onlara ait genişlemiş lakünalar açılarak kapiller damarlar ve osteoprogenitör hücreler tarafından işgal edilir. Bu arada kırıkta matrisine hidroksi apatit kristallerinin çökmesiyle kalsifikasyon başlar

5-Kemikleşme: Endokondral kemikleşme yoluyla kemik dokusu oluşumu başlar.

Osteogenesis Üzerine Etkili Olan Faktörler

Genetik faktörler oluşan kemiğin %60 ila %80'inden sorumludur (özellikle de çocukluk ve ergenlik döneminde) diğer belirleyici faktörler hormonal faktörler (ergenlik dönemi ve menopozda), besin faktörleri (yaşam boyunca) ve fiziksel egzersizdir

EPIFİZ PLAĞI



Şekil 4: Epifizyal Plağın, beş zonuun histolojik görünümü
(<http://images.slideplayer.biz.tr/10/2766331/slides>)

(yaşam boyunca). Bunlardan besin faktörleri; beslenmeyle elde edilen kalsiyum, fosfor, florür, A, C ve D vitaminleri gibi bileşenlerin kemik gelişimi ve metabolizmasını önemli derecede etkilemektedir (2). Vücudun kalsiyum ihtiyacı arttığında veya kan kalsiyum düzeyi düştüğünde, gerekli kalsiyum kemiklerden sağlanır. Bunun için hormonal faktörler devreye girer bunlardan;

Paratiroid hormonu: Kalsiyum homeostazının en önemli regülatörüdür. Serum kalsiyum konsantrasyonlarını, kemik rezorpsiyonunun stimülasyonu, renal tübular kalsiyum reabsorpsiyonun artışı ve renal kalsitriol üretiminin artışı ile korumaktadır. PTH, aralıklarla verildiğinde kemik oluşumunu stimüle eder. Kesintisiz bir şekilde verildiğinde ya da salgılandığında ise osteoklast aracılı bir süreçle kemik rezorpsiyonunu stimüle eder (22). Bu hormonun aşırı salgılandığı durumlarda ise kalsiyum aşırı derecede boşalır, rezorbe edilen kemiğin yerini fibröz bağ dokusu alır, bu patolojik duruma osteitis fibroza (vonrecklinghausen hastalığı) denir (9).

Kalsitonin hormonu: Tiroid bezindeki parafoliküler hücreler tarafından salgılanır. Sekresyonu iyonize Ca

tarafından düzenlenir ve iyonize Ca miktarı arttıkça kalsitonin salınımı artar (23). Parathormona zıt etkili olup, matriks rezorpsiyonunu inhibe eder. Osteoblastları aktive ederek kemik yapımını sağlar, böylece kalsiyum kandan kemiğe geçer (9).

Somatotrop Hormonu: Hipofiz ön lobu tarafından sentezlenir birçok fonksiyonu ile birlikte kemiğin büyümesini uyarır, özellikle epifiz plağı üzerine etkilidir. Büyüme döneminde bu hormonun azlığı durumunda cüceliğe (pituitary dwarfism), fazlalığın da ise gigantism denen aşırı büyümeye neden olur. Yetişkinlerde bu hormonun fazlalığı, epifiz diski kemikleştikten uzama olamayacağından, kemiklerin kalınlaşmasına neden olur buna akromegali adı verilir (9).

Testosteron ve östrojen hormonları: hayat boyunca iskelet gelişimi ve kemik sağlığı için gereklidir. Dişilerde postmenapozal dönemde gerçekleşen östrojen eksikliğine bağlı olarak, osteoporoz riskinde artış görülmektedir. Menapoz sonrasında kemik rezorpsiyonu %90 iken kemik yapımı %45'dir. Bu yüzden özellikle menopozdan sonraki ilk yılda aşırı kemik yıkımı gerçekleşir. Benzer şekilde erkeklerde de

testosteron seviyesi, 40 yaşından sonra her yıl yaklaşık %1,6 oranında azalmaktadır. Testosteron eksikliği yaşayan erkeklerde, hipogonadizme bağlı infertilite dışında, obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve osteoporoz gibi metabolik sendromunda da geliştiği belirlenmiştir. Kısacası steroid hormonlar kemik yıkımını engeller, kemik yapımını stimüle eder. Steroid hormonların kemik doku üzerindeki bu regüle edici etkisine karşılık, kemik doku da gonadları osteokalsin aracılığıyla regüle eder (24).

Kaynaklar

1. Barrere F, Van Blitterswijk C.A, Groot K. (2006). Bone regeneration: Molecular and Cellular Interactions with Calcium Phosphate Ceramics. *International Journal of Nanomedicine*. 1: 317-332.
2. Tunçay Ekin Ö. (2013) Biyomimetik Yöntemle Bor Katkılı Doku İskelelerinin Geliştirilmesi ve Kemik Doku Mühendisliğindeki Etkinliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. S. 4-7, Ankara.
3. Eroschenko VP. (2008). diFiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle. 10.baskı, Palme Yayınevi, Ankara.
4. Sadat-Shojai M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi, A. (2013). Synthesis Methods for Nanosized Hydroxyapatite with Diverse Structures, *Acta Biomaterialia* 9: 7591-7621.
5. Eşrefoğlu M. (2016). Genel Histoloji. 2. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul
6. Kemik dokusu. Erişim: <http://www.akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/webfolders/File/2012-2013EgitimOgretimRehberi/KEM%C4%B0K%20Dokusu.pptx> Erişim tarihi:19.12.2016
7. Silva RF, Silva Sasso GR, Cerri ES, Simões MJ, Cerri PS. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. Article ID 421746: 17
8. Sağlam M, Özer A, Aştı RN. (2008). Genel Histoloji. 6. Baskı, Yorum Yayınevi, Ankara.
9. Tresguerres IF, Gil H, Alobera Gracia MA, Pingarrón MC, Jerez LB. (2006). Physiological Bases of Bone Regeneration I, Histology and physiology of bone tissue *Medicina Oral Patologia Oral Cirugia Bucal*. 11: 7-51.
10. Mundy GR. (1993). Cytokines and Growth Factors in the Regulation of Bone Remodeling. *Journal of Bone and Mineral Research*. 8: 505-10.
11. Junqueira LC, Carneiro J. (2013). Basic Histology text&atlas. 10. Baskı, International Yayıncılık, Amerika
12. Erdost H. (2011). Kemik Dokusu. (Alınmıştır) Temel Histoloji. A Özer (editör). Cilt 1. Baskı 2. s. 237-262. Nobel Yayınevi.
13. Stevens MM. (2008). Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Materials Today*. 11: 18-25.
14. Yang YQ, Tan YY2, Wong R, Wenden A, Zhang LK, Rabie AB. (2012) The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Ossification. *International Journal of Oral Science*. 4: 64–68
15. Kemik Bilimi. Erişim: <http://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=740&redirect=1> Erişim tarihi: 20.12.2016
16. Kemik Doku Histolojisi. Erişim :https://www.inonu.edu.tr/uploads/iys_dosyalar/616/fille/dii_%20doku_biy_kom_%20kemik_doku_sunu.pptErişim tarihi: 20. 12. 2016.
17. Zhang X, Siclari VA, Lan S, Zhu J, Koyama E, Dupuis HL, Iwamoto ME, Beier F, Qin L. (2011). The Critical Role of the Epidermal Growth Factor Receptor in Endochondral Ossification. *Journal of Bone and Mineral Research*. 26 (11): 2622–2633.
18. Osteogenesis üzerinde etkisi olan faktörler. (<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/gidader/article/viewFile/5000097345/5000090669>). Erişim tarihi:21.12.2016
19. Kume K, Satomura K, Nishisho S, Kitaoka E, Yamanouchi K, Tobiume S, Nagayama M. (2012). Potential Role of Leptin in Endochondral Ossification. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 50 (2): 159–169.
20. Karsenty G, Wagner EF. (2002) Reaching a Genetic and Molecular Understanding of Skeletal Development. *Developmental Cell*. 2 (4): 389–406.
21. Percy DH, Barthold SW. (2007). Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits. 3.baskı, Blackwell Publishing, Oxford.
22. Kuyucu U, Alpağat Ş, Bender OM, İlkerli E, Köstem Şİ, Güler NT. Kemik Yapısı ve Kemik Metabolizmasında Osteoprotegerin, Rankl ve Rank İlişkisi.
23. Kemik metabolizmasına etki eden faktörler Erişim : http://www.tavsiyedyorum.com/makale_1697.htm Erişim tarihi: 20. 12. 2016.
24. Coşkun G, Özgür H, Polat S. (2015). Pankreas-Kemik-Testis Eksenli. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 24(3): 355-367.

Yazışma Adresi:

Arş. Gör. Uğur TOPALOĞLU
Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı 21280/Sur-Diyarbakır.
E-posta: ugur.topaloglu@dicle.edu.tr