

Julius Wolff'un Kemik Anatomisi Üzerine Çalışmaları ve Mekanik Adaptasyon Teorisinin Tıp ile Biyomekanikteki Evrimi*

Julius Wolff's Studies on Bone Anatomy and the Evolution of Mechanical Adaptation in Medicine and Biomechanics

Burak Küçükⁱ, Hilmi Özdenⁱⁱ

ⁱÖğr. Gör. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi A.D., <https://orcid.org/0000-0002-0162-4742>

ⁱⁱProf Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi A.D., <https://orcid.org/0000-0003-2466-2757>

ÖZ

Julius Wolff, 19. yüzyılda kemiklerin mekanik yüklere adaptasyonunu inceleyerek tıp tarihinde önemli bir yer edinmiş ortopedi cerrahı ve anatomisttir. Wolff Yasası olarak bilinen teorisi, kemiklerin üzerlerine binen streslere göre şekil ve yoğunluklarını değiştirdiğini ortaya koyar. Bu yasa, kemiklerin mekanik streslere nasıl uyum sağladığını açıklar. Wolff'un çalışmaları, ortopedi, travmatoloji ve biyomekanik alanlarında temel bir prensip haline gelmiş, kırık tedavisi, implant tasarımı ve rehabilitasyon gibi birçok uygulamaya rehberlik etmiştir. Bu makale, Julius Wolff'un akademik kariyerini, Kemiklerin Yeniden Şekillenmesi Yasası'nı (Wolff Yasası) ve bu yasanın modern tıp ve biyomekanik üzerindeki etkilerini derinlemesine analiz etmeyi amaçlamaktadır. Çalışma, Wolff'un kemik morfogenezi ve mekanik adaptasyon süreçlerine ilişkin bulgularını ele alarak, bu prensiplerin güncel araştırmalar ve klinik uygulamalardaki yansımalarını tartışmaktadır. Wolff Yasası, kemiklerin dinamik yapısını anlamamızı sağlamış ve ortopedik tedavilerin gelişimine önemli katkılar sunmuştur. Ayrıca, bu yasa, spor hekimliği, rehabilitasyon ve doku mühendisliği gibi alanlarda da geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Wolff'un çalışmaları, kemik biyolojisi ve biyomekanik alanında gelecekteki araştırmalar için de ilham kaynağı olmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anatomi, Tıp tarihi, Biyomekanik, Kemik gelişimi

ABSTRACT

Julius Wolff was an orthopaedic surgeon and anatomist who gained an important place in the history of medicine by studying the adaptation of bones to mechanical loads in the 19th century. His theory, known as Wolff's Law, reveals that bones change their shape and density according to the stresses placed on them. This law explains how bones adapt to mechanical stresses. Wolff's work has become a fundamental principle in orthopaedics, traumatology and biomechanics, guiding many applications such as fracture treatment, implant design and rehabilitation. This paper aims to provide an in-depth analysis of Julius Wolff's academic career, his Law of Bone Remodelling (Wolff's Law) and its impact on modern medicine and biomechanics. The study discusses Wolff's findings on the processes of bone morphogenesis and mechanical adaptation, and the implications of these principles in current research and clinical practice. Wolff's Law has enabled us to understand the dynamic structure of bones and has made significant contributions to the development of orthopaedic treatments. In addition, this law has found wide application in fields such as sports medicine, rehabilitation and tissue engineering. Wolff's work continues to inspire future research in bone biology and biomechanics.

Keywords: Anatomy, History of medicine, Biomechanics, Bone development

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 2025;15(3):808-817

DOI: 10.31020/mutfd.1665954

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 25 Mart 2025; Kabul Tarihi - Accepted: 12 Eylül 2025

İletişim - Correspondence Author: Burak Küçük < burak.kucuk@ogu.edu.tr >



Bu derginin içeriği Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License kapsamında lisanslanmıştır.

Giriş

Julius Wolff, 1836'da Batı Prusya'da doğmuş deneysel ortopedi cerrahı ve anatomisttir. Berlin Üniversitesi'nde eğitim görmüş ve Langenbeck'in önerisi üzerine hayvanlarda kemiğin doğal ve anormal oluşumunu incelemiştir. Bu çalışması, 1860 yılında sunduğu doktora tezini oluşturmuştur. Wolff, kemiğin canlı bir doku olduğu fikrine odaklanan ve dış görünümünün ve iç yapısının fonksiyonla birlikte değiştiği varsayımına dikkat çeken önemli bir isimdir. Araştırmaları, mekanik stresin kemiklerin ara maddesinde artan yoğunluğa, azalan basıncın ise matris kaybına yol açtığını göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda, Wolff Yasası olarak bilinen aksiyom ortaya çıkmıştır.¹ Julius Wolff, kemik anatomisinin sabit bir yapı olmadığını, kemiğe uygulanan yüklere göre evrimleştiğini gözlemleyen bir cerrahdır. Wolff yasası, çene kemiklerinin anatomisini anlamamıza ve implant yerleştirilmesi gibi tedavilere kemiklerin tepkilerini tahmin etmemize yardımcı olur.² Wolff'un çalışması, kemiklerin iç yapısının rastgele olmadığını, mekanik kuvvetlere yanıt olarak oluşan belirli bir düzenlemeye sahip olduğunu ortaya koyması açısından önemlidir.³ Çalışmaları ve etkisi, zamanının tarihsel çerçevesinin çok ötesine uzanmıştır. Wolff'un en önemli çalışması, 1892'de Berlin'de August-Hirschwald Şirketi tarafından yayınlanan ve konunun bilimsel ve teorik temellerine önemli bir katkı sağlayan Kemiklerin Yeniden Şekillenmesi Yasası adlı kitaptır. Wolff'un çalışmaları, yayımlandıktan neredeyse 100 yıl sonra bile, ilgili tıbbi yayınlarda hâlâ dünya çapında alıntılanmaktadır.⁴

Makalenin Amacı

Bu makale, Julius Wolff'un akademik kariyeri ve özellikle Kemiklerin Yeniden Şekillenmesi Yasası (Wolff Yasası) üzerine yaptığı çalışmaların derinlemesine bir analizini sunmayı amaçlamaktadır. Çalışma, Wolff'un kemik morfogenez alanındaki bulgularını, kemiğin mekanik yüklenmelere adaptasyon süreçlerini ve bu süreçlerin biyomekanik prensiplerle ilişkisini ele alacaktır. Wolff Yasası'nın yalnızca kemik biyomekaniği ile sınırlı kalmayıp, tıp ve biyomekanik mühendisliği gibi alanlardaki etkileri analiz edilerek, güncel araştırmalar ve klinik uygulamalardaki yansımaları ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Julius Wolff'un Hayatı ve Eğitimi

Julius Wolff, 21 Mart 1836'da Batı Prusya'daki Märkisch Friedland'da (bugünkü Mirosławiec, Polonya) doğdu. Tıp eğitimini Berlin'deki Frederick William Üniversitesi'nde (bugünkü adıyla Humboldt Üniversitesi) tamamladı. 1860'da Bernhard von Langenbeck (1810-1887) rehberliğinde "De artificiale ossium productione in animalibus" adlı çalışmasıyla Tıp ve Cerrahi alanında doktora derecesi aldı.⁵ Daha sonra Berlin'de ortopedi uzmanı olarak çalışmaya başladı ve hastaları tarafından "Bone Wolff" olarak anılıyordu.⁴ Kemiğin biçim ve işlevi arasındaki ilişkiye olan ilgisi ve araştırmaları devam etti.

Wolff'un tıp alanındaki uzmanlaşma süreci şu şekilde özetlenebilir:

Bernhard von Langenbeck yönetiminde cerrahi alanında özel öğretim görevlisi oldu. 1869 yaz dönemine kadar takip edilebilen dersleri, kırıklar ve çıkıklar, ekstremitelerin anatomisi ve cerrahisi gibi ortopedik konulara olan ilgisini göstermektedir.⁴ İlk iki makalesini 1870 ve 1872'de yayınladı. Bu makaleler, 1892'de yayınlanan ve 1986'da Maquet ve Furlong tarafından İngilizceye çevrilen "Kemik Dönüşümü Yasası" teorisinin temelini oluşturdu.⁶ 1882'de Almanya'da Privatinstitut orthopadische Erkrankungen (Özel Ortopedik Hastalıklar Enstitüsü) adını verdiği kendi enstitüsünü kurdu.⁴ Aynı dönemde ortopedi dersleri, akademik ve cerrahi eğitiminin temel bir parçası haline geldi. 1884'te profesör olarak atandı ve sonraki yıllarda bir dizi ders verdi. Bu süreçte, patolog Rudolf Virchow, cerrah Ernst von Bergmann, dahiliye uzmanı Ernst von Leyden ve çocuk doktoru Eduard Enoch gibi önemli isimlerden destek gördü.⁶ Wolff'un akademik kariyerindeki dönüm noktası, 1890 yılında enstitüsünün Frederick William Üniversitesi'ne özel bir klinik olarak dahil edilmesiyle gerçekleşti.⁵ Wolff, ortopedi alanında önemli akademik çalışmalar yürüttü. Bunlardan en önemlisi, 1892'de yayınlanan Kemiklerin Yeniden Şekillenmesi Yasası adlı kitabıdır. Bu kitap, kemiklerin fonksiyonel

adaptasyonunu ve yeniden şekillenmesini açıklayan temel bir ilkeyi ortaya koymuştur. Wolff, kemiklerin iç yapısının ve dış şeklinin, üzerlerine etki eden mekanik yüklere göre nasıl değiştiğini göstermiştir.⁴ Bu yasa, günümüzde hâlâ ortopedi ve travmatoloji alanlarında kullanılan temel prensipler arasında yer almaktadır ve Wolff'un ismini tıp tarihine altın harflerle yazdırmıştır.⁵

Öne Çıkan Akademik Çalışmaları:

"Das Gesetz der Transformation der Knochen" (Kemiklerin Dönüşüm Yasası): Wolff'un kemik dönüşüm yasasını detaylı bir şekilde açıkladığı ve örneklerle desteklediği en önemli eseridir. Karl Culmann ve Georg Hermann von Meyer'in arasındaki iş birliği yeni bir bilimsel alanın, iskeletin biyomekaniğinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Wolff'un çalışmaları, bu alana ve ortopedi ve travmatoloji alanlarının gelişimine önemli katkılarda bulunmuş.⁵ Wolff çalışmalarını, röntgen ve modern histoloji tekniklerinin keşfinden önce gerçekleştirmiş, bu da onun çıkarımlarını daha da dikkat çekici hale getirmiştir.⁶

Julius Wolff'un Bilimsel Katkıları

Wolff Yasası

Wolff yasası, kemiklerin üzerlerine binen mekanik streslere uyum sağlamak için iç yapılarını nasıl değiştirdiğini açıklayan temel bir prensiptir. Bu yasa, kemiklerin şeklinin ve yapısının, maruz kaldıkları baskı ve gerilme kuvvetlerine göre şekillendiğini belirtir. Basitçe ifade etmek gerekirse, kemikler üzerindeki yük arttıkça, daha güçlü ve kalın hale gelir, yük azaldığında ise zayıflar ve inceler.⁴ Wolff, bu prensibi femur başının iç mimarisini inceleyerek açıklamıştır. Femur başındaki trabeküler yapının, vücut ağırlığının yarattığı basınç ve gerilme kuvvetlerine mükemmel bir şekilde uyum sağladığını göstermiştir.³ Wolff, kemiklerin trabeküler mimarisini, yani iç yapısındaki destekleyici yapıları inceleyerek bu yasayı ortaya koymuştur. Kemiklerin üzerindeki stresin yönü ve şiddeti değiştikçe, trabeküllerin yönlendirilmesi ve yoğunluğunun değişeceğini söylemiştir.⁶ Wolff yasasına göre, kemikler, osteoblastlar (kemik oluşturan hücreler) ve osteoklastlar (kemik eriten hücreler) arasındaki dengeyi ayarlayarak mekanik streslere uyum sağlarlar. Wolff, kemiklerin mikroskopik ve makroskopik yapısının, üzerlerine etki eden mekanik yüklere göre değiştiğini göstermiştir. Wolff, bu dönüşümü açıklamak için kemiklerin gerilim ve basınç kuvvetlerine nasıl tepki verdiğini incelemiştir.⁴ Kas aktivitesi, baskılarda değişikliğe ve dolayısıyla kemik aktivitesinde değişikliğe neden olmaktadır.² Kemik üzerindeki yük arttığında, osteoblast aktivitesi artar ve kemik kütlesi artar. Yük azaldığında ise, osteoklast aktivitesi baskın hale gelir ve kemik kütlesi azalır. Kemikler, üzerlerine binen yüklerin yönüne ve büyüklüğüne göre trabeküller adı verilen küçük kemik kırımları oluştururlar. Bu trabeküller, kemiğin en fazla stres altında olan bölgelerinde daha yoğun ve kalın olurken, daha az stresli bölgelerde daha seyrek ve incedir. Basınç ve gerilim stresinin olmadığı bölgelerde ise kemik dokusunun kaybolduğunu ve rezorpsiyon boşlukları, süngerimsi trabeküller veya yeni medüller boşlukların geliştiğini belirtmiştir.⁴

Biyomekanik ve Ortopediye Etkisi

Wolff Yasası, modern tıp ve biyomekaniğin temel prensiplerinden biri haline gelmiştir. Bu yasa, ortopedik implantların tasarımında ve rehabilitasyon süreçlerinde kullanılır. Örneğin, protez eklemler Wolff Yasası'na göre tasarlanır, böylece kemiğe uygulanan yükler eşit olarak dağılır ve kemiğin yeniden şekillenmesi desteklenir. Rehabilitasyon süreçlerinde de Wolff Yasası'ndan yararlanılır. Örneğin, bir kırık sonrası, hastanın kemiğe kademeli olarak yük bindirmesi sağlanır. Bu, kemiğin iyileşmesini ve güçlenmesini teşvik eder. Kırık tedavisinde, kemiklerin doğru şekilde iyileşmesi için uygun hizalama ve stabilizasyon sağlanır.⁴

Teorisinin Eleştirileri ve Gelişimi

Wolff yasası ilk ortaya çıktığında büyük ilgi görmüş ve yaygın olarak kabul edilmiştir. Ancak, zamanla, özellikle 21. yüzyılda, genetik faktörlerin kemik gelişimindeki rolü daha iyi anlaşılmaya başlandıkça, Wolff yasasına

yönelik bazı eleştiriler de ortaya çıkmıştır. Bazı bilim insanları, kemiklerin şeklinin ve yapısının yalnızca mekanik stresle değil, aynı zamanda genetik faktörlerle de belirlendiğini savunmaktadır. Wolff'un kavramı ve yasası, iskelet biyomekaniğinin özelliklerini yansıtan mevcut modellerden yalnızca birini oluşturmaktadır. Her modelde olduğu gibi, bu model de doğal süreçlerin modellenmesinin doğasında bulunan tüm avantaj ve eksikliklerle birlikte doğal olayların basitleştirilmiş bir kopyasıdır.⁵ Yine de Wolff Yasası'nın temel prensipleri modern bilimsel yaklaşımlarla büyük ölçüde desteklenmiştir. Özellikle, piezoelektrik veya elektrokinetik etkiler üzerine yapılan çalışmalar, kemiklerin mekanik streslere nasıl tepki verdiğini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Bu çalışmalar, kemik dokusundaki elektriksel potansiyellerin, kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynadığını göstermiştir.⁴

Modern bilimsel yaklaşımlar, Wolff Yasası'nı şu şekilde desteklemekte ve geliştirmektedir:

Hücrel ve moleküler biyoloji çalışmaları: Kemik hücrelerinin mekanik streslere nasıl tepki verdiğini ve kemiğin yeniden şekillenme sürecini nasıl düzenlediğini ortaya koymuştur.⁷

Bilgisayarlı modelleme ve simülasyonlar: Kemiklerin karmaşık yüklenme koşullarına nasıl tepki verdiğinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.⁷

Yeni görüntüleme teknikleri: Kemiklerin iç yapısının ve yeniden şekillenme sürecinin daha detaylı olarak görselleştirilmesini sağlamıştır.⁷

Genetik Etkiler: Kemiğin yeniden modellenmesini etkileyen genetik faktörler üzerine yapılan çalışmalar, bireyler arasında kemiğin mekanik yüke verdiği tepkideki farklılıkları açıklamaya yardımcı olmuştur.⁷ Özellikle, osteositlerin rolü üzerine yapılan araştırmalar, yasanın temel prensiplerini doğrulamıştır. Osteositler, kemik içinde bulunan ve mekanik gerilmeleri algılayan hücrelerdir. Bu hücreler, kemik adaptasyonunu düzenleyen sinyaller üretirler.²

Günümüzde, Wolff yasasının kemik dokusunun mekanik strese adaptif yanıtını açıklayan temel bir prensip olduğu kabul edilmekle birlikte, kemik gelişimi ve yeniden şekillenme süreçlerinin bu mekanik uyumun ötesinde multifaktöryel bir dinamik sergilediği anlaşılmıştır.⁴ Kemik gelişimi ve yeniden şekillenmesi, genetik, endokrin, beslenme ve çevresel faktörlerin etkilediği karmaşık süreçlerdir. RUNX2 ve Osterix gibi anahtar transkripsiyon faktörleri, osteoblast farklılaşması ve işlevinde kritik rol oynarken, PTH, kalsitonin ve seks steroidleri gibi hormonlar bu süreçleri düzenler. Ayrıca, D vitamini ve kalsiyum gibi besin öğeleri kemik homeostazının korunması için hayati öneme sahiptir. Bu faktörlerin etkileşimi, iskelet sağlığı için gerekli olan uygun kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesini sağlar. Öte yandan, bu faktörler kemik sağlığı için çok önemli olsa da aşırı hormonal sinyal verme veya yetersiz besin alımı osteoporoz gibi rahatsızlıklara yol açabilir, bu da optimal kemik bakımı için gerekli olan hassas dengeyi vurgular.⁸⁻¹⁰ "Utah paradigması" olarak adlandırılan kemik fizyolojisi anlayışı, Wolff Yasası'nı temel alarak kemik adaptasyonunu kapsamlı bir şekilde ele almaktadır. Utah paradigması, özellikle kas-kemik ilişkisine, modelleme ve yeniden modelleme süreçlerinin mekanik kontrolüne odaklanır. Ayrıca, osteopeni ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarının farklı türlerini ve bunların gelişim mekanizmalarını daha iyi anlamamıza yardımcı olur.⁷ Kemik biyolojisi hakkındaki anlayışımız geliştikçe, Wolff yasası da modern bilimsel bulgularla desteklenmekte ve geliştirilmektedir.¹¹ Modern bilimsel anlayış, Wolff'un orijinal teorisinin ötesine geçmiş ve kemiğin yeniden modellenmesinin çok faktörlü doğasının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

Güncel Durum ve Araştırmalar

Kemik, insan vücudundaki en sert bağ dokusu olup, %50'si su ve geri kalanı çeşitli minerallerden oluşan katı bileşenler içermektedir; kalsiyum homeostazisini koruma, iç organları koruma ve hareketliliği destekleme gibi önemli fonksiyonları vardır. Diğer bağ dokularından farklı olarak kemik matriksi, dinamik kemik döngüsü ve

fizyolojik mineralizasyon süreçleri sayesinde yaşam boyu sürekli olarak yenilenir ve hem mineral hem de mineral olmayan bileşenler içerir.¹² Kemiğin yeniden modellenmesi başlangıçta, osteoblastların kemik oluşumunun osteoklastlar tarafından yürütülen rezorpsiyonu takip ettiği iki aşamalı bir süreç olarak görülmüştür. Güncel bulgular, kemik hücrelerinin, progenitörler ve matriks bileşenleriyle etkileşim içinde temel çok hücreli birim (Basic multicellular unit) oluşumuna katıldığını göstermektedir. Bu koordinasyon, kemik kütlesini koruyan operasyonel mekanizmalar sağlar.¹³ Bu biyolojik denge, kemiğin mekanik dayanıklılığını korumanın yanı sıra, kalsiyum ve fosfor gibi minerallerin homeostazını düzenler.¹⁴ Yeniden modelleme, mekanik ve metabolik faktörlerin etkisiyle düzenlenir. Osteositler, mekanosensör ve biyokimyasal düzenleyici roller üstlenen anahtar hücrelerdir.¹³ Osteoblastlar, mezenkimal kök hücrelerden türeyen ve kemik sentezi ile mineralizasyonunda rol alan hücrelerdir. Aktivasyonla, kemik astar hücreleri salgı fonksiyonlarını artırıp küboid morfolojiye dönebilir. Bu adaptasyon, kemik homeostazını korumada kritiktir.¹⁵ Kemik astar hücreleri (Bone lining cells), osteoblastların aksine düz ve ince yapıda olup inaktif kemik yüzeylerini çevreler. Osteositler, toplam kemik hücrelerinin %90-95'ini oluştururken, osteoblastlar %4-6'sını ve osteoklastlar %1-2'sini oluşturur; osteoklastlar, kemiklerin parçalanmasında ve yeniden şekillendirilmesinde anahtar rol oynar.¹² Osteoklast farklılaşması, makrofaj-koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve nükleer faktör-kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü tarafından kontrol edilir. M-CSF, osteoklast öncülerinin proliferasyonu ve hayatta kalması için gerekli iken, RANKL, bu hücrelerin kaynaşmasını ve olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Osteoprotegerin (OPG), osteoklast aktivitesini inhibe eden çözünür bir reseptör olarak görev yapar. RANKL/OPG oranı, osteoklast aktivitesinin düzenlenmesinde kritik bir parametredir. Ayrıca, makrofajlar RANKL aracılığıyla osteoklast oluşumunu modüle ederek kemik dinamiğinde önemli roller üstlenir.¹⁴ Osteositler 25 yıla kadar ömre sahip uzun ömürlü hücrelerdir. Osteositler, mineralize kemik matrisi ile çevrili lakunalar içinde bulunur ve burada dendritik bir morfoloji gösterirler.¹⁵ Kemik matriksi, organik ve inorganik bileşenlerden oluşur ve yapısal bütünlüğü sürdüren dinamik bir yapıdır. Organik matriks, kollajen liflerinden oluşur ve kemik kütlesinin %20'sini oluştururken, inorganik bileşenler kalsiyum ve fosfat iyonlarından meydana gelir. Kemik dokusu, yaşam boyu yapısal bütünlüğünü korumak ve metabolik işlevlerini sürdürebilmek için yeniden şekillenir. Bu süreç, temel çok hücreli birim içerisinde eşzamanlı ancak asenkron şekilde gerçekleşir. Kemik modellenmesi, erken iskelet gelişimi sırasında kemik oluşumu ve rezorpsiyonunun paralel olmadığı durumlarda kemiğin geometrisini değiştirir. Yeniden yapılanma, PTH, östrojen, kalsitonin, tiroid hormonları, glukokortikoidler, büyüme hormonu ve IGF gibi endokrin faktörler tarafından düzenlenir. Osteogenez, embriyogenezin 6-7. haftasında başlayarak 25 yaşına kadar süren, metabolitler ve hormonların karmaşık etkileşimini içeren bir süreçtir.¹²

Kemiğin yeniden modellenmesi sürecinde osteoklastlar ve osteoblastların ötesinde, makrofajlar gibi çeşitli hücre tipleri de kritik bir rol oynamaktadır. Osteomaklar olarak bilinen kemik makrofajları, kemik yüzeylerinde bulunarak bu süreci düzenler. Yapılan çalışmalar, makrofaj soy hücrelerinin tükenmesinin osteoblastların kemik oluşturma kapasitesini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir; bu da osteomakların osteoblastogenez ve matris mineralizasyonunu desteklediğini düşündürmektedir. Osteomaklar, osteoklast diferansiyasyonu sonucunda ortaya çıkan yeni tanımlanmış bir hücre tipi olup, osteoklastların kemik emilim süreci tamamlandıktan sonra apoptoza uğramaları yerine birtakım dönüşümlerden geçtikleri son dönemdeki bulgularla ortaya çıkmıştır. Makrofajlar, romatoid artrit, implant çevresi osteolizi ve periodontitis gibi inflamatuvar kemik kaybı durumlarında da önemli bir rol oynar; bu durumlar sırasında osteoklastogenez ve kemik emilimini destekleyen inflamatuvar sitokinler üretirler. Makrofajların kemiğin yeniden modellenmesindeki spesifik fonksiyonları ve bunların moleküler mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar halen gelişmekte olup, bu alandaki anlayışımız henüz erken aşamalıdır.¹⁶

Kemiğin yeniden modellenmesi, osteoblastların kemik yapımını ve osteoklastların kemik yıkımını dengeleyen, yaşam boyu süren dinamik bir süreçtir. Bu karşıt süreçler, kemiğin mekanik yüklenmelere uyum sağlamasına

ve fizyolojik gereksinimlere yanıt olarak kemik kütlesini düzenlemesine olanak tanır. Mekanik kuvvetler, kemik homeostazının sürdürülmesi açısından kritik bir rol oynar ve iskeletin şekillenmesi, adaptasyonu ve yeniden modellenmesi büyük ölçüde mekanik sinyallere bağlıdır. Mekanik uyarının yokluğu kemik gücünde belirgin kayıplara yol açabilir, hareketsizliğe bağlı osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir ve kırık riskini artırabilir. Kemik dokusunun mekanik sinyalleri algılama ve işleme mekanizmaları, uzun süredir hem temel bilimcilerin hem de klinisyenlerin araştırma alanı olmuştur. Kemik, yaklaşık %10 hücre, %60 mineral ve %30 organik maddeden oluşan kompozit bir yapı sergiler ve bu bileşim, mekanik bütünlüğün korunmasını sağlar. Olgun kemik, trabeküler ve kortikal bileşenlerden oluşur. Trabeküler kemik, epifizlerde ve yassı kemiklerin içyapısında yer alır; yük taşıma kapasitesini optimize etmek için stres yönelimlerine uyumlu bir düzenleme gösterir. Kortikal kemik ise yüksek yoğunluğu sayesinde eğilme ve burulma kuvvetlerine direnç sağlar ve ağırlık taşıma fonksiyonu açısından temel bir rol oynar. Kortikal kemik, sinirler ve damarlar için kanallar içeren osteon adı verilen silindirik yapılardan meydana gelir. Osteonlar, fibröz lamellerle çevrelenmiştir ve bu yapılar osteositlerin yerleşimi için bir iskelet sağlar. Osteositler, lakünler ve kanaliküller aracılığıyla akışkan kayma gerilmelerini (Fluid shear stress) algılar ve bu mekanik sinyaller kemik matrisi hizalanmasını ve hücresel aktiviteyi düzenler. Kemikte, mekanik uyarılara duyarlı birçok hücre tespit edilmiştir ve bu hücrelerin aktivitesi iskelet homeostazı üzerinde belirleyici bir rol oynar. Cx43 proteini, normal kemik oluşumunda kritik bir işlev görürken, birincil silyum osteositlerde mekanik sinyallerin algılanmasında önemli bir sensör olarak işlev görmektedir. PIEZO proteinleri, mekanik algılama süreçlerindeki rolleri nedeniyle giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Ayrıca kodlayıcı olmayan RNA'lar, özellikle miRNA'lar, mekanik sinyal iletiminde anahtar moleküller olarak tanımlanmıştır. Mekanik kuvvetler ile kemik kütlesi arasındaki ilişki, 19. yüzyıldan bu yana iskelet biyomekaniği alanında önemli bir araştırma konusu olmuş ve bu süreçlerdeki sinyal yollarının karmaşıklığı, işlevsel olarak bütünlük bir ağ sistemi sunduklarını ortaya koymuştur.¹⁷

Akut inflamasyon, kırık iyileşmesinin ilk aşaması olarak kabul edilir ve hematojenik yanıt ile başlayan akut inflamasyon reaksiyonu, iyileşme süreci için kritik öneme sahiptir. Bu aşamada, makrofajlar inflamatuvar ve kemotaktik mediyatörler salgılayarak fibroblastlar, mezenkimal kök hücreler (MKH) ve osteoprogenitör hücrelerin kırık bölgesine yönlendirilmesini sağlar. Kırık iyileşmesinin başarıyla gerçekleşebilmesi için, mekanik kararlılığa ve kırık uçlarının yakınlığına ek olarak, MKH'ler, osteoprogenitör hücreler ve inflamatuvar hücrelerin koordineli akışı gereklidir. Bağışıklık ve iskelet sistemlerinin paylaştığı soylar ve mikro ortamlar, bu iki sistemi yakın bir şekilde ilişkilendirir. Optimal kemik yeniden şekillenmesi için sıkıca düzenlenmiş inflamatuvar sitokin salınımı gereklidir. İnflamatuvar hücreler ve kemik hücreleri arasındaki çapraz iletişimi anlamak, immünomodülasyonu kullanarak kemik rejenerasyonunu uyarlamaya yönelik yeni stratejiler geliştirilmesinde giderek daha önemli bir hale gelmektedir. Kemik yaralanma bölgesi, normal kemik homeostazının yeniden sağlanması için hem inflamatuvar hem de rejeneratif süreçlerin birleşimidir, bu nedenle inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonu, kemik rejenerasyonu için umut verici bir strateji olarak öne çıkmaktadır.¹⁴

Kemiğin yeniden şekillenmesini inceleyen araştırmacıların olağanüstü çabalarına rağmen, kemik yeniden şekillenmesindeki içsel, uzamsal, biyomoleküler ve mekanik iletim karmaşıklıklarının hâlâ tartışılmakta olduğu belirtilmektedir.¹³

Wolff Yasasının Etkileri ve Mirası

Julius Wolff'un "kemik dönüşüm yasa", ortopedi ve travmatoloji alanlarında çığır açan bir keşifti ve günümüzde hâlâ modern tıbbın temel taşlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu yasa, kemiklerin mekanik streslere nasıl uyum sağladığını anlamamızı sağlamış ve bu anlayış, çeşitli tıbbi uygulamaların geliştirilmesine yol açmıştır.

Günümüz Tıbbındaki Uygulamaları

Wolff yasası, günümüzde aşağıdaki alanlarda yaygın olarak uygulanmaktadır:

Kırık Tedavisi: Kırık kemiklerin iyileşmesi ve yeniden şekillenmesi için uygun mekanik stresin sağlanması, Wolff yasasına dayanmaktadır. Alınan önlemler, kemiklerin doğru hizalanmasını ve stabilizasyonunu sağlamak, böylece iyileşme sürecinde kemiklere uygun yük binmesini sağlamak amacını taşır. Kemiğe uygulanan hafif stres, kemik hücrelerini uyarak yeni kemik dokusu oluşumunu teşvik eder.⁴

Skolyoz ve Diğer Deformitelerin Tedavisi: Wolff Yasası, skolyoz gibi omurga eğrilikleri ve diğer kemik deformitelerinin tedavisinde de kullanılır. Bracing (destekler) gibi yöntemler ve cerrahi uygulamalar, kemiklere uygulanan kuvvetleri değiştirerek deformitenin düzeltilmesine yardımcı olur.⁴

Ortopedik İmplant Tasarımı: Wolff yasası, ortopedik implantların tasarımında da önemli bir rol oynar. İmplantlar, kemiklerin doğal yük taşıma kapasitesini taklit edecek şekilde tasarlanır ve bu sayede kemiklerin zayıflamasını ve implantın gevşemesini önlemeye yardımcı olur.⁵

Rehabilitasyon Süreçleri: Wolff yasası, rehabilitasyon programlarının planlanmasında da temel bir ilkedir. Kontrollü yük egzersizleri, kemiklerin güçlenmesini ve yeniden şekillenmesini sağlar. Bu egzersizler, hastaların hareket kabiliyetlerini geri kazanmalarına ve yaşam kalitelerini artırmalarına yardımcı olur.⁵

Ortopedi ve Spor Bilimlerinde Kullanım Alanları

Wolff yasası, ortopedi ve spor bilimleri alanlarında geniş bir uygulama alanına sahiptir:

Sporcuların Antrenman Programları: Wolff yasası, sporcuların antrenman programlarının tasarlanmasında kullanılır. Kemiklere uygulanan kontrollü yük, sporcuların kemik yoğunluğunu ve gücünü artırmalarına yardımcı olur, böylece performanslarını iyileştirir ve sakatlanma riskini azaltır.⁷

Spor Hekimliği ve Bilimleri: Spor bilimlerinde, Wolff Yasası, sporcuların performansını artırmak ve yaralanmaları önlemek için kullanılır. Antrenman programları, sporcunun branşına özgü hareketleri ve yüklenmeleri içererek kemiklerin ve kasların güçlenmesini sağlar. Örneğin, halterciler gibi yüksek kuvvet antrenmanı yapan sporcularda, kemik yoğunluğu ve gücü artar.⁷

Çocuk Ortopedisinde: Çocuklarda kemik gelişimi ve büyümesi, mekanik yüklere duyarlıdır. Wolff Yasası, çocuk ortopedisinde, kemik deformitelerinin erken teşhis ve tedavisinde önemli bir rol oynar. Skolyoz ve genu varum gibi durumlar, kemiklerin büyüme plakalarındaki anormal yüklenmeler nedeniyle gelişebilir.⁷

Osteoporoz Tedavisi: Wolff yasası, osteoporoz tedavisinde de önemli bir rol oynar. Yük taşıma egzersizleri, kemik kaybını azaltmaya ve kemik yoğunluğunu artırmaya yardımcı olabilir.⁴

Biyomekanik Araştırmalar: Wolff Yasası, kemik mekaniği ve adaptasyonu üzerine yapılan araştırmalarda temel bir prensiptir.¹¹ Kemiklerin farklı yüklenme koşullarına nasıl tepki verdiği ve bu adaptasyonların moleküler mekanizmaları araştırılmaktadır.²

Yaralanma ve sakatlanmayı önleme: Wolff Yasası, sporcularda aşırı kullanım yaralanmalarını önlemek için uygun antrenman yüklerinin ve dinlenme sürelerinin önemini vurgular. Kas dengesizliklerinin düzeltilmesi ve kemik yoğunluğunun artırılması, sporcuları sakatlanmalardan koruyabilir.⁷

İlham Verdiği Diğer Bilimsel Araştırmalar

Wolff'un "kemik dönüşüm yasası", iskelet biyomekaniği alanında çok sayıda araştırmaya ilham kaynağı olmuştur. Bu alandaki araştırmalar, kemiklerin mekanik kuvvetlere nasıl tepki verdiğini, bu tepkilerin moleküler mekanizmalarını ve kemiklerin büyümesi, gelişmesi ve onarımı üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde anlamamızı sağlamıştır.²

Piezoelektrik ve Elektrokinetik Etkiler: Wolff Yasası'nın ortaya çıkmasından sonra, kemik dokusunda oluşan elektriksel potansiyellerin kemiğin yeniden şekillenmesindeki rolü araştırılmaya başlandı. Bu araştırmalar, kemiğin mekanik yüklere tepkisini daha iyi anlamamızı sağlamıştır.⁴

Kök Hücre Tedavisi: Wolff Yasası, kemik dokusunu yeniden oluşturmak için kök hücre tedavisi kullanma olasılığını araştıran çalışmalara da ilham vermiştir. Bu araştırmalar, kemik hasarlarını ve deformitelerini tedavi etmek için yeni yöntemler geliştirmeyi amaçlamaktadır.⁷

Biyolojik Malzemeler: Wolff Yasası, kemiğin mekanik özelliklerini taklit eden biyolojik malzemelerin geliştirilmesinde de rol oynamıştır. Bu malzemeler, ortopedik implantlar ve diğer tıbbi cihazlar için kullanılabilir.⁴

Doku Mühendisliği: Wolff Yasası, kemik dokusunun laboratuvar ortamında üretilmesi için kullanılan doku mühendisliği tekniklerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Mekanik uyarılar, doku iskelesi üzerinde yetiştirilen kemik hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonel bir doku oluşturmalarını teşvik eder.²

Uzay Tıbbi: Wolff Yasası, uzay yolculuğu sırasında kemik kaybını önleme stratejilerinin geliştirilmesinde de kullanılmaktadır. Mikrogravite ortamında kemiklere etki eden mekanik yükler azalır ve bu da kemik erimesine yol açar. Bu nedenle, astronotlar kemik kaybını önlemek için egzersiz ve diğer karşı önlemler kullanırlar.⁷

Kemik Hücrelerinin Biyomekaniği: Wolff Yasası, kemik hücrelerinin mekanik sinyalleri nasıl algıladığı ve bunlara nasıl yanıt verdiği konusunda araştırmaları teşvik etmiştir.¹¹

Kemik Adaptasyonunun Bilgisayar Modellemesi: Wolff Yasası, kemik adaptasyonunu simüle etmek ve farklı mekanik yükler altında kemiklerin nasıl değiştiğini tahmin etmek için kullanılan bilgisayar modellerinin geliştirilmesine ilham vermiştir.¹¹

Kemik Biyolojisi: Wolff Yasası, kemik biyolojisi alanında çok sayıda araştırmaya ilham vermiştir. Günümüzde, kemik hücrelerinin mekanik stresleri algıladığı ve buna yanıt olarak kemik dokusunu nasıl yeniden modellediği moleküler düzeyde araştırılmaktadır.⁷

Utah Paradigması: Bu yeni kemik fizyolojisi anlayışı, Wolff Yasası'nı temel alarak kemik adaptasyonunu kapsamlı bir şekilde ele almaktadır. Utah paradigması, özellikle kas-kemik ilişkisine ve modelleme ve yeniden modelleme süreçlerinin mekanik kontrolüne odaklanır.⁷

Mikro Hasar ve Onarım: Wolff Yasası, kemiklerdeki mikro hasarların ve onarım mekanizmalarının araştırılmasına da yol açmıştır. Yüksek mekanik yükler, kemikte mikro hasarlara neden olabilir. Vücut, bu hasarları onarmak için karmaşık bir süreç kullanır ve bu süreç, kemiğin gücünü ve sağlığını korumak için önemlidir.⁷

Wolff yasası, modern tıp ve biyomekanik alanlarında derin bir iz bırakmıştır. Bu yasa, kemik sağlığını korumak ve iyileştirmek için kullanılan birçok stratejinin temelini oluşturmaktadır. Gelecekte de ortopedi, travmatoloji, spor bilimleri ve diğer ilgili alanlarda önemli bir rol oynamaya devam edecektir.

Gelecekteki Araştırma Alanları ve Potansiyel Uygulamalar

Julius Wolff'un çalışmaları, gelecekteki araştırmalar için kritik bir ilham kaynağı olmaya devam etmektedir. Wolff Yasası'nın kemik biyolojisi, biyomekanik ve ortopedi alanlarındaki uygulamalarının derinlemesine incelenmesi, bu alandaki bilgi birikiminin daha da zenginleşmesine olanak tanıyacaktır. Aşağıda, potansiyel araştırma konuları detaylı bir şekilde ele alınmıştır:

1. Genetik ve Epigenetik Faktörlerin Rolü: Kemiğin yeniden modellenmesini etkileyen genetik ve epigenetik faktörler üzerine yapılacak çalışmalar, bireyler arasında kemiğin mekanik yüke verdiği tepkideki farklılıkların

daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Bu bulgular, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

2. Moleküler Mekanizmaların Aydınlatılması: Wolff Yasası'nın moleküler düzeyde nasıl işlediği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hangi genlerin, proteinlerin ve sinyal yollarının kemiklerin mekanik streslere verdiği tepkide rol oynadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

3. Kişiselleştirilmiş Ortopedik Tedaviler: Wolff Yasası'ndan yola çıkarak, hastaların genetik yapısına, yaşam tarzına ve aktivite düzeyine göre kişiselleştirilmiş ortopedik tedaviler geliştirmek mümkün olabilir. Bu tedaviler, kemik sağlığını optimize etmek ve tedavi süreçlerini iyileştirmek amacıyla yeni yaklaşımlar sunabilir.

4. Yeni Biyolojik Malzemeler ve Doku Mühendisliği: Wolff Yasası'nı taklit eden ve kemik dokusuyla uyumlu yeni biyolojik malzemeler geliştirilerek, ortopedik implantların performansı ve dayanıklılığı artırılabilir. Doku mühendisliği alanında Wolff Yasası'nın uygulamalarını incelemek, biyomedikal teknolojilerin ilerlemesine katkı sağlayacaktır.

5. Rejeneratif Tıp ve Kök Hücre Araştırmaları: Wolff Yasası'ndan elde edilen bilgiler, kemik dokusunu yeniden oluşturmak için kök hücre tedavisi ve diğer rejeneratif tıp yaklaşımlarının geliştirilmesinde kullanılabilir. Bu araştırmalar, travma ve dejeneratif hastalıkların tedavisinde devrim niteliğinde ilerlemeler sağlayabilir.

6. Çevresel ve Hormonal Faktörlerin Etkisi: Kemiğin yeniden şekillenme sürecini etkileyen çevresel faktörler, beslenme ve hormonal dengenin Wolff Yasası'nı nasıl etkilediği daha detaylı incelenmelidir. Bu bulgular, osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesine yardımcı olabilir.

7. Mekanik Stres ve Egzersiz Etkileri: Mekanik stres türleri ve farklı egzersiz stilleri, iskelet sistemi üzerinde çeşitli etkiler yaratmaktadır. Antrenmanın yoğunluğu ve türü farklı sonuçlara yol açabilir. Uygun egzersiz kemik kütlesini artırabilirken, egzersiz yoğunluğunun aşırı seviyelere çıkarılması kemik kütlesini ve kalitesini azaltabilir ve hatta stres kırıklarının artmasına neden olabilir. Fizik tedavi kullanılan çalışmalar, egzersiz yoğunluğunun ve stilinin etkilerini doğru bir şekilde değerlendirmelidir. Aşırı yüklenmenin potansiyel zararlı etkileri ve yanıt veren sinyal yolları hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, mekanik duyarlı sinyal yollarını incelemek için uygun cihazların eksikliği, bu alanda ilerlemeyi sınırlayan önemli bir faktördür.

8. Uzun Yolculuğu ve Mikro Yerçekimi Etkileri: Wolff Yasası, uzun yolculuğu gibi mikro yerçekimli ortamlarda kemik kaybını önlemek amacıyla incelenebilir. Mekanik uyartım cihazları ve özel egzersiz programları, astronotların kemik sağlığını korumada kritik rol oynayabilir.

9. Üç Boyutlu Yazıcılar ve Yapay Zeka Teknolojileri: Wolff Yasası'nın kemik dokusunun 3 boyutlu yazıcılarla üretilmesi ve kişiselleştirilmiş implantlar tasarlanması gibi yeni teknolojilere nasıl entegre edilebileceği araştırılmalıdır. Ayrıca, yapay zeka uygulamaları ile kemik adaptasyon modellerinin daha doğru tahmin edilmesi mümkün olabilir.

10. Wolff Yasası'nın Sınırları ve Geliştirilmesi: Wolff Yasası'nın sınırları ve kemik adaptasyonunun karmaşıklığını tam olarak açıklayamadığı durumlar daha ayrıntılı incelenmelidir. Bu araştırmalar, yasanın modern bilimle nasıl desteklenebileceğini ve geliştirilebileceğini ortaya koyacaktır.

Sonuç

Julius Wolff'un ortaya koyduğu kemik adaptasyon yasası, mekanik yüklerin kemik morfogenezi ve remodelasyonu üzerindeki belirleyici rolünü sistematize ederek, ortopedi ve biyomekanik bilimlerinde paradigmatic bir dönüşüm sağlamıştır. Çalışmaları, Culmann'ın mühendislik prensipleri ile von Meyer'in histoanatomik bulgularını sentezleyerek, kemik dokunun yapı-işlev ilişkisini matematiksel bir temele

oturtmuştur. Günümüzde Wolff yasası, kemik dokunun piezoelektrik özelliklerinden kök hücre diferansiyasyonuna kadar uzanan moleküler mekanizmaların anlaşılmasında kritik bir çerçeve sunmaktadır. Klinik açıdan bu prensip; kırık iyileşmesindeki mekanotransdüksiyon süreçlerinden, osteoporotik kemik kaybının patomekaniğine, hatta distraksiyon osteogenezis gibi rejeneratif tekniklere kadar geniş bir uygulama spektrumunu yönlendirmektedir. Özellikle fonksiyonel ortopedi yaklaşımının temelini oluşturan bu teori, yük dağılımına bağlı trabeküler reorientasyon ve kortikal kalınlık adaptasyonlarını öngörmektedir. Wolff'un mirası, yalnızca kemiklerin dinamik bir biyomateriyal olduğunu ortaya koymakla kalmamış, aynı zamanda doku mühendisliği ve rehabilitatif biyomekanik (yük transfer protokollerinin iyileştirilmesi) gibi disiplinler arası alanların gelişmesine de katkıda bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda, kemik biyolojisindeki mekanobiyolojik süreçlerin anlaşılmasında Wolff yasasının, genomik ve proteomik verilerle birleştirilerek değerlendirilmesi gelecekteki araştırmalar için değerli bir bakış açısı sağlayacaktır.

Bilgi

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacı Katkı Oranı Beyanı

Burak Küçük: Fikir, tasarım, veri toplama ve işleme, kaynak taraması, makale yazımı.

Hilmi Özden: Danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, eleştirel inceleme.

Kaynaklar

1. Brand RA. Biographical sketch: julius wolff, 1836-1902. Clin Orthop Relat Res 2010;468:1047–1049.
2. Bert, Marc. Les lois de Wolff. Conséquences cliniques 1 re partie. Actualités Odonto-Stomatologiques, 2018, 288.
3. Wolff J. The Classic: on the Inner Architecture of Bones and its Importance for Bone Growth:(Ueber die innere Architectur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachsthum). Clin Orthop Relat Res 2010;468:1056–1065.
4. Zippel H. Julius Wolff and the law of bone remodelling. Wolff's Law and Wolff's Law and Connective Tissue Regulation 1992; 1–12.
5. Avrunin AS, Tses EA. The birth of a new scientific field—biomechanics of the skeleton. Julius Wolff and his work “Das Gesetz der Transformation der Knochen”. Hist Med 2016;3:447–461.
6. Hernigou P. Authorities and foundation of the orthopaedic school in Germany in the 19th century: part II: Richard von Volkmann, Julius Wolff, Albert Hoffa, Friedrich Trendelenburg and other German authors. Int Orthop 2016;40:843–853.
7. Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists 2001;262:398–419.
8. Hurley MM, Lorenzo JA. Systemic and local regulators of bone remodeling. In: Bone Formation. Springer; 2004 p. 44–70.
9. Komori T. Regulation of bone development and maintenance by Runx2. Front biosci 2008;13(13):898–903.
10. Yoshikawa H. Regulatory mechanisms of bone remodeling. Nihon Rinsho 1998;56(6):1400–1405.
11. Hammer A. Wolff: straight not curved. Irish Journal of Medical Science (1971-) 2017;186:939–946.
12. Bashir A, ve ark. Bone Development and Growth. In: Innovation in Osteogenesis Research. IntechOpen, 2024.
13. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. Bone Res 2022;10:48.
14. Loi F, ve ark. Inflammation, fracture and bone repair. Bone 2016;86:119–130.
15. Florencio-Silva R, ve ark. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. Biomed Res Int 2015;2015:421746.
16. Weivoda MM, Bradley EW. Macrophages and bone remodeling. Journal of Bone and Mineral Research 2023; 38: 359–369.
17. Wang L, ve ark. Mechanical regulation of bone remodeling. Bone Res 2022;10:16.