



Eklem kıkırdağının yapısı, fizyolojisi ve biyomekaniği: Yaralanma ve onarım

The structure, physiology, and biomechanics of articular cartilage: injury and repair

Hasan TATARI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Sinovyal eklem yüzlerini çevreleyen ve sürtünmeyi azaltarak ağrısız harekete izin veren hiyalin kıkırdak, su dolu makromoleküler ağdan oluşmuş bir ekstraselüler matriks içine yerleşmiş olan kondrositlerden oluşur; avasküler, anöral ve hiposelüler bir doku olması nedeniyle, travmaya olan iyileşme yanıtı oldukça kısıtlıdır. Ekstraselüler matriksin ana bileşenleri, su, proteoglikanlar, kollajen, diğer protein ve glikoproteinlerdir. Kıkırdak dokunun homeostazisi esas olarak kondrositlerce sağlanabilmektedir. Kollajen, dokunun gerilme ve makaslama özelliklerini sağlar ve proteoglikanları matriks içinde immobilize eder. Kıkırdağın mekanik davranışı, kollajen, proteoglikan ve interstisiyel sıvı komponentlerinin etkileşimine dayanır. Kıkırdağın mekanik gücünü, katı matriksin geçirgenliği, interstisiyel sıvının doku içindeki akımı ve katı-sıvı fazın dengesi belirler. Sadece hiyalin kıkırdağı ilgilendiren yaralanmalar, iyileşme potansiyeline sahip değildir. Subkondral kemiğin yaralanması ise, fibrin pıhtı oluşmasına, büyüme faktörlerinin salınımına ve böylece migrasyon, proliferasyon, diferansiyasyon gibi hücre aktivitelerinin artmasına ve matriks sentezine yol açar.

Hyaline cartilage which surrounds the articular surfaces and allows for painless movement of synovial joints by reducing friction is composed of chondrocytes embedded within an extracellular matrix made up of a macromolecular framework and water. Due to its avascular, aneural, and hypocellular structure, its response to trauma is very restricted. The main components of the extracellular matrix are water, proteoglycans, collagen, and other proteins and glycoproteins. Homeostasis of the hyaline cartilage is maintained mainly by chondrocytes. Collagen provides the tensile and shearing properties of the cartilage and immobilizes the proteoglycans within the matrix. The mechanical behavior of the cartilage depends on the interactions between collagen, proteoglycans, and interstitial fluid components. The mechanical strength of the hyaline cartilage is determined by the permeability of the solid matrix, flow of the interstitial fluid in the tissue, and the balance between the solid and fluid phases. Injuries that only disrupt the hyaline cartilage do not have a healing potential; but those involving the subchondral bone as well as articular cartilage cause fibrin clot formation, release of growth factors, and increase in cell activities like migration, proliferation, differentiation, and matrix synthesis.

Hiyalin kıkırdak, diartrodial eklemlerde kemik uçlarını çevreleyen, yük taşıyan ve deforme olabilen, sinir, damar ve lenf damarı içermeyen hiposelüler bir dokudur.^[1-3] Birçok bölgede çok ince olmasına rağmen yüklenme sırasında oluşan kompresyona karşı önemli bir sertlik göstererek gelen kuvvetleri

subkondral kemiğe dağıtır ve stresi azaltır, eklem hareketlerini stabilize ederek yön verir ve eklem lubrikasyonuna katılır, sürtünmeyi azaltarak ağrısız harekete izin verir.^[1,2,4,5] Bütün bu fonksiyonları, karmaşık yapısına bağlıdır. Çoğu insanda, 80 yıl veya daha uzun süre sağlamlığını koruyabilmektedir.^[4]

Eklem kıkırdağı, su dolu bir makromoleküler ağdan oluşan ekstraselüler matriks içine yerleşmiş olan kondrositlerden oluşur. Ekstraselüler matriksin bileşenleri, %65-80 oranında su ile beraber proteoglikanlar, kollajen ve daha düşük oranlarda bulunan diğer protein ve glikoproteinlerdir.^[2] Matriks, esas olarak tip II kollajenden oluşmuştur, ayrıca tip V, VI, IX, X, XI, XII ve XIV kollajen de düşük miktarlarda bulunur.^[3,6] Toplam kollajenin %90-95'i tip II'dir, tip IX ve XI en çok bulunan minör tiplerdir.^[3]

Eklem kıkırdağının yapısı, derinliği boyunca değişkenlik gösterir. Buna göre, kıkırdak dört tabakaya ayrılır: Yüzeysel zon, geçiş (orta) zonu, derin zon, kalsifiye kıkırdak zonu (Şekil 1).^[2,3,5,6]

Yüzeysel zon, kıkırdağın kaygan yüzeyini oluşturur ve eklem yüzüne paralel yerleşim gösteren kollajen fibriller ile elonge ve düz kondrositler içeren lamina splendens tabakasını içerir.^[2,6] Kıkırdağın proteoglikan içeriği en düşük, su içeriği en yüksek olan bu tabakasının korunması, daha derin tabakalar açısından kritiktir^[2,6] ve sinovyal sıvı ile kıkırdak arasında, büyük moleküllerin geçişini sınırladığı düşünülmektedir.^[6] Bu tabakada yer alan kollajen fibrillerin görevi, makaslama kuvvetlerine karşı gelmektir.^[6] Hücre içeriği, bu tabakada en yoğunken derine gittikçe 1/3 oranında azalır.^[3]

Kıkırdağın en kalın tabakası olan geçiş zonundaki kollajen fibriller, daha büyük çaplı olup kondrositler yuvarlak yapıdadır. Bu tabakada oblik dizilim gösteren kollajen fibriller, primer olarak kompresif yüklere karşı gelirler.^[3,6]

Derin zondaki kondrositler ve kollajen fibriller, eklem yüzeyine dik yerleşim gösterirler ve kompresif yüklere direnç sağlarlar. Bu zonda, yüzeysel zonun tersine, su içeriği en düşük, proteoglikan içeriği ise en yüksektir.^[2,6]

En derin tabaka olan kalsifiye kıkırdak tabakası ise, hyalin kıkırdağı subkondral kemikten ayırır ve kıkırdağın kemiğe bağlantısını sağlayan özellikler taşır. Bu ara tabaka, "tidemark" olarak adlandırılır.^[2,6]

Ekstraselüler matriks, içeriği, kollajen fibril çapı ve dizilimi açısından farklı özellikler gösteren periselüler, teritoryal ve interteritoryal alanlara ayrılmıştır. Periselüler matriks, kondrositi tamamen çevreleyen ince bir tabakadır. İçeriğinde kollajen bulunmamaktadır; proteoglikan ise yoğundur. Teritoryal mat-

riks, ilk alanı çevreler ve yoğun bir fibriler ağ oluşturur. İnterteritoryal matriks ise, kollajen fibriller ve proteoglikan açısından zengin bir alandır.^[2]

Eklem kıkırdağının oluşumu ve sürekliliği, kondrositlere bağlıdır. Metabolik olarak aktif olan bu hücreler, büyüme faktörleri, interlökinler, farmasötik ajanlar, matriks molekülleri, mekanik yüklenmeler ve hidrostatik basınç değişiklikleri gibi uyarımlara yanıt verme yeteneğine sahiptir. Matriks ile olan bağlantıları, büyüme faktörleri ve sitokinler için bulunan reseptörler nedeniyle anabolik ve katabolik süreçte rol alırlar. Matriksin stabilizasyonunu genellikle sürdürdürebilmelerine rağmen bu faktörlere olan yanıtları, matriksin yıkımına yol açabilir.^[2] Matriksin devamlılığının sağlanması, bu yapım ve yıkım sürecinin dengede olmasına bağlıdır. Yani, kondrositler, bir taraftan matriks sentezlemekte, diğer taraftan da matriksi yıkan enzimleri salgılamaktadırlar. Böylece, dokunun normal homeostazisi sağlanabilmektedir.

Eklem kıkırdağı kuru ağırlığının %50'sini oluşturan kollajen, dokunun gerilme ve makaslama özelliklerini sağlar ve proteoglikanları matriks içinde immobilize eder. Kollajen fibrillerin genişliği, 10-100 nm arasında olup yaş ve hastalıkla beraber artar. Kollajen fibriller, çapraz bağlı bir ağ oluştururlar ve bu yapı, fibril ağına üç boyutlu bir stabilite kazandırarak dokunun gerilme özelliklerini sağlar.^[2]

Proteoglikanlar, bir protein özü ve kovalent bağlarla birbirine bağlanmış olan polisakkarid zincirlerinden oluşan kompleks makromoleküllerdir. Kollajen matriks ile bir araya toplanan proteoglikanların sergilediği yakın ilişki, eklem kıkırdağının işlevinde önemli bir süreç oluşturmaktadır. Agregan, hyalin kıkırdağı belirleyen karakteristik proteoglikan olup öncelikle kondrositlerde bulunmaktadır. Agreganın %90'ı keratan sülfat ve kondroitin sülfattan köken alan karbonhidratlardan oluşur ve protein yapısı, hyaluronik asit için afinite gösteren bir protein parçası içerir ve agregasyondan sorumludur. Her bir hyaluronik asit zinciri, büyük miktarda agregan molekülü bağlayabilmektedir. Bağlantı proteininin görevi, her bir agregan molekülü ile hyaluronik asit arasındaki bağları sağlamaktır. Agregasyon etkisiyle, agregan molekülleri, ekstraselüler matriks içinde stabilize olabilmektedir. Böylece proteoglikanlar, matrikse tutularak dokunun deformasyonu durumunda yer değiştirmeleri önlenmiş, dokunun kompresyona direnci ve devamlılığı sağlanmış

olur.^[2,3] Agregan dışında kıkırdakta yer alan dekorin, biglikan ve fibromodulin gibi küçük proteoglikanlar ise, diğer moleküllere bağlanarak matriksin sağlamlığına katkıda bulunurlar.^[3]

Eklem kıkırdağının metabolizması, yapım yıkım dengesi içinde gelişen bir süreçtir. Avasküler bir yapı olduğundan bu süreç, anaerobik bir yol izler ve kondrositler, oksijen ve gıdaları, sinovyal dokudan basit difüzyon yolu ile alırlar. Kondrositlerin enerji gereksinimi, birincil olarak glikolizle sağlanır.^[2,3]

Kondrositlerin beslenmesi için, aralıklı mekanik güç uygulanması gerekir. Yük altında iken interstisyel sıvı matriksten dışarı akarken yük kalktığında, besin içeren sıvı matriks içine geri döner. Yüklenme değişiklikleri, matriksin yapımını artırmakta ve yarınt yükün sıklığına ve gücüne göre oluşmaktadır.^[3] İmmobilizasyon ise, matriksten proteoglikan kaybına yol açmaktadır.^[2]

Büyüme faktörlerinin kıkırdak metabolizmasındaki rolü ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar vardır. Kondrositler tarafından üretilip salınan bu faktörlerden biri olan transforming büyüme faktörünün (TGF- β), kıkırdağı koruyucu özelliği olduğu ve kollajen ve proteoglikan sentezini artırdığı ve matriks yıkımını önlediği gösterilmiştir.^[3] Deneysel bir hücre kültürü çalışmasında ise, bir başka büyüme faktörü olan insülin-benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) kollajen ve proteoglikan birikimini artırdığı, TGF β 2'nin proteoglikan birikimini, fibroblast büyüme faktörünün ise kollajen birikimini azalttığı, bu nedenle kollajen ağın oluşumunda IGF-1'in proteogli-

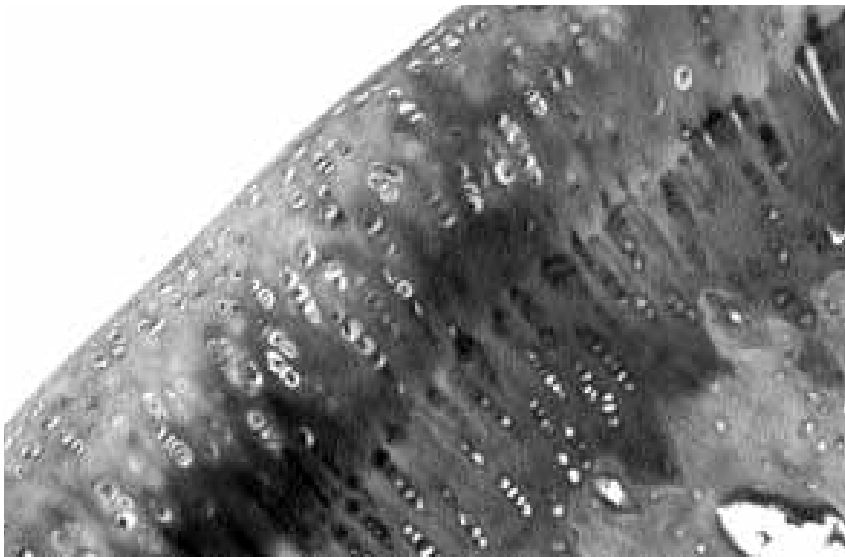
kan ve kollajen birikimini artırarak mekanik özelliklerini iyileştirdiği ortaya konmuştur.^[7] İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1, eklem kıkırdağı için esas anabolik büyüme faktörüdür ve kondrositler tarafından yerine getirilen proteoglikan yapım ve yıkımını dengeleyerek kıkırdak homeostazisinde anahtar rolü oynar.^[8]

Eklem kıkırdağının biyomekaniği

Hiyalin kıkırdağın biyomekanik özellikleri, doku, katı ve sıvı olarak bifazik bir materyal şeklinde algılandığında daha iyi anlaşılabilir.^[2,5] Kıkırdağın mekanik davranışı, kollajen, proteoglikan ve interstisyel sıvı komponentlerinin etkileşimine dayanır. Kıkırdağın mekanik gücü, katı matriksin geçirgenliğine, interstisyel sıvının doku içindeki akımına ve katı-sıvı fazın dengesine bağlıdır.

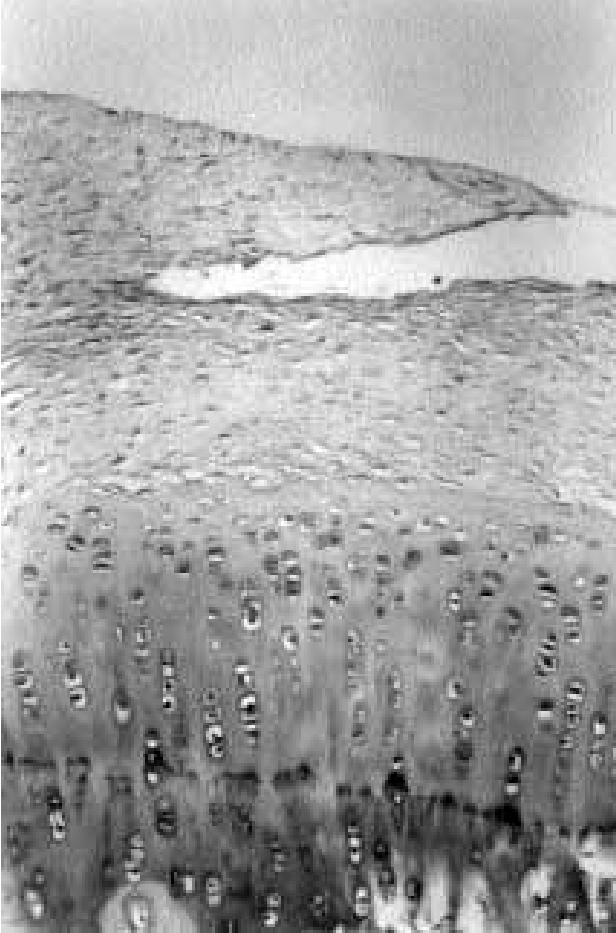
Katı matriks, poroz ve geçirgen bir yapıdır. Bu geçirgenlik özelliği, kıkırdağın derin tabakalarına gittikçe azalır. Katı matriksteki sıvı akımı, yüksek hidrodinamik basınç gerektirir. Geçirgenlik, matriksten sıvı akımına olan direnci belirler. Sıvı basıncı, kompresif yüke olan desteğin önemli bir kısmını sağlayarak katı matrikse etki eden stresi azaltır.^[2,5]

Kompresyon durumunda kıkırdağın sıvı içeriği azalır, proteoglikan içeriği artar; böylece geçirgenliği de azalmış olur. Geçirgenliğin azalmasıyla, kompresif yüklenme sonucu dokudan olan hızlı ve aşırı sıvı kaybı önlenir ve siklik yüklenme sırasında kıkırdağın enerji dağıtma yeteneği düzenlenerek deformasyon önlenmiş olur.^[2,5]



Şekil 1. Hiyalin kıkırdağın morfolojisi. (Dr. Kenan Vasfi Ergun: Osteokondral defekt tedavisinde hyalüronik asit'in etkisi. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Danışman: Doç. Dr. Hasan Tatari, İzmir, 2002), (T-B x 10).

Eklem kıkırdağı, viskoelastik bir yapıdır. Bu elastikiyeti sağlayan içerdiği su miktarıdır. Fizyolojik koşullarda, kıkırdak bası altında yük kalınca eski şekline döner (elastik deformasyon). Sürekli kompresif bir yük altında ise zamana bağlı bir davranış göstererek zamanla deformasyonu artar ve istirahat durumuna geçene kadar bu durum sürer.^[2] Kompresyon sırasında, interstisiyel sıvı basıncı ve matriksin kompresyonu ile gelen yük karşılanır. Sürekli olan yük altındaysa, yükün karşılanması, tedrici olarak sıvı fazdan katı faza geçer. İstirahatte ise sıvı basıncı kaybolur ve yük tamamen katı matrikşe karşılanır. Fakat normalde uy-



Şekil 2. Sıçan femoral kondil kıkırdağında oluşturulan osteokondral defektin 12 hafta sonundaki tam olarak iyileşmemiş görüntüsü. Yüzeysel zondaki kondrositler, Toluidin blue ile az boyanmış olarak izlenirken derin zon ve tidemark ise normal morfolojisinde görülmektedir. (Dr. Kenan Vasfi Ergun: Osteokondral defekt tedavisinde hiyalüronik asitin etkisi. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Danışman: Doç. Dr. Hasan Tatari, İzmir, 2002). (T-B x 10).

kuda bile hareket olacağı için sıvı basıncı, dominant fizyolojik yük karşılama mekanizması olarak kabul edilir. Sıvı fazın karşıladığı yük, katı fazın 20 katı kadardır.^[5]

Eklem kıkırdağının kompresif sertliği, proteoglikan içeriğine bağlıdır. Sıvı içeriği arttıkça, sertliği azalır ve geçirgenliği artar.^[5] Kompresyon sırasında doku, sadece uygulanan yükün yönünde komprese olmaz, aynı zamanda transvers yönde de genişler; bu Poisson ratio etkisi olarak bilinir. Bunu önlemek için derin zon ile tidemark arasında makaslama direnci vardır. Kıkırdağın kemik üzerinde kompresyonu ile makaslama stresi tidemark'ta maksimuma ulaşır. İşte bu makaslama stresi altında kıkırdağın sertliği ve enerji dağıtımı, proteoglikan ve kollajen yapısı ile sağlanır. Poisson ratio etkisi altında olan bir materialde, aynı zamanda gerilme stresi de oluşacaktır. Kıkırdağın gerilme özelliği, kollajen lif miktarı ve bunların düzenlenmesine bağlıdır. Yüzeysel zon, kollajen yoğunluğu nedeniyle diğer zonlara göre daha serttir.^[2]

Özetlersek, kıkırdağa olan bir yüklenme durumunda önce bir deformasyon oluşur. Yüklenme sürdükçe, interstisiyel sıvı dışarı sızar ve proteoglikan içeriği artar. Proteoglikan içeriğinin artması, osmotik basıncı artırarak sıvının tekrar matriks içine alınmasına ve deformasyonun artmamasına yol açar. Kıkırdak tam düzelmeden ikinci bir yüklenme olursa, proteoglikan içeriği artar, osmotik basınç yükselir, su matriks içinde kalarak artan sıvı basıncı ile kollajen liflerde stres oluşur ve plastik deformasyon ile kıkırdak zarar görür.

Yaralanma ve onarım

Eklem kıkırdağının yapısı ve fonksiyonu, değişik derecelerdeki direkt veya indirekt travmalarla bozulabilir. Bu travmalara olan yanıtı ise, travmanın şiddeti ve derinliğine göre değişir.^[6] Travma dışında, eklem kıkırdağında yıkıma yol açan diğer nedenler arasında metabolik, genetik, vasküler ve mekanik nedenler sayılabilir.^[3]

Düşük enerjili bir travma, görünürde herhangi bir değişiklik oluşturmadan matriks ve hücreleri yıkıma uğratarak dejenerasyona doğru bir süreç başlatabilir. Böyle yüzeysel bir travmada, kondrositler yaralanabilir ve zaten sınırlı olan iyileşme kapasiteleri daha da sınırlanır, matriksin proteoglikan içeriği azalır, su içeriği artar ve kollajen dizilimi bozulur.^[6] İlk yara-

lanmanın yol açtığı doku hasarı orta düzeyde olsa bile, kondrositlerin salgıladığı yıkıcı enzimler ve sitokinler, matriksteki yıkımın devamına yol açabilmektedir.^[3] Yıkım sürdükçe, oluşan vertikal yarık ve fisürler derinleşir ve doku, düzensiz, fibrile bir görünüm alır. Yüzeysel yaralanmada, kanama ve enflamatuvar bir yanıt oluşmaması, fibrin pıhtı gelişmemesi ve indiferansiye hücrelerin travma alanına göç etmemesi, bu yaralanmaların iyileşme potansiyelinin olmamasını açıklar.^[9]

Daha yüksek enerjili travmalar ise, kondral çatlak veya kısmi kalınlıkta kırıkta kaybına neden olabilir. Proteoglikan kaybı ve su içeriğinin artışı ile beraber geçirgenliğin artması, subkondral kemiğe olan yük aktarımının artmasına ve kısmi kalınlıkta kırıkta yaralanması gelişmesine neden olabilir.

Tam kalınlıkta yaralanmalarda ise, subkondral kemik de yaralandığında osteokondral kırık oluşabilir.^[6] Prognozu etkileyen faktörler, yaş, meslek, aktivite düzeyi, obezite, lezyonun boyutu ve yerleşimidir.^[3,10]

Kırıkdağın avasküler yapısı ve indiferansiye hücre yetersizliği nedeniyle, sadece kırıkdağı ilgilendiren yaralanmalar, kanama ve fibrin pıhtı oluşumunu sağlamadığından bir iyileşme potansiyeline sahip değildir. Bu durumda sadece kondrositler, sınırlı oranda proliferasyon olarak yaralanma bölgesinde matriks makromoleküllerinin sentezini artırır, fakat yeni matriks ve hücreler, yüzeyi restore edemez.^[9,10] Yaşlanmayla beraber kondrositlerin ve sentezledikleri matriks moleküllerinin azalması ve anabolik büyüme faktörlerine olan yanıtlarının azalması da, onarımı olumsuz yönde etkiler.^[9] Kısmi kalınlıkta kırıkta yaralanmalarında oluşan onarım dokusu, hiyalinbenzeri bir yapı da içermesine rağmen önemli oranda fibröz doku da içerir. Onarım dokusu, çevre sağlam kırıkta dokuya bağlantı göstermez ve dokunun normal yapısı ve mekanik özellikleri kazanılamaz. Başlangıçta oluşan yaralanma ilerleyip eklem yüzeyinde kayıplara yol açarak ağrı, efüzyon, kilitlenme gibi mekanik belirtilere neden olmaktadır.^[3]

Subkondral kemiğe uzanan tam kat kırıkta yaralanmaları ise, teorik olarak daha yüksek iyileşme potansiyeline sahiptir (Şekil 2). Travma alanındaki lokal kanama, hematoma gelişimi ve kök hücre göçü ile hiyalin kırıkta çok fibröz kırıkta oluşumu-

na neden olur. Subkondral kemiğin yaralanması, fibrin pıhtı oluşmasına, büyüme faktörlerinin salınımına ve böylece migrasyon, proliferasyon, diferansiyasyon gibi hücre aktivitelerinin artmasına ve matriks sentezine yol açar. Oluşan onarım dokusu, normal hiyalin kırıkta göre daha düşük sertlik ve dayanıklılık gösterir.^[6,9,10] İki hafta içinde, bölgeye göç eden mezenkimal hücreler, kondrosit şeklini alarak tip II kollajen ve proteoglikan içeren matriks oluşturmaya başlar. Altı-sekiz hafta sonunda ise, dokuda yüksek oranda kırıkta-benzeri hücre ile birlikte tip II kollajen, proteoglikan ve bir miktar da tip I kollajen içeren matriks bulunur. Altı ay sonunda, subkondral defekt alanı, esas olarak kemik ve ayrıca fibröz doku ve hiyalin kırıkta içeren bir doku ile onarılmıştır.^[9]

Kaynaklar

1. Setton LA, Elliott DM, Mow VC. Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:2-14.
2. Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Articular cartilage structure, composition and function. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, editors. *Orthopaedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system*. 2nd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000. p. 443-70.
3. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11:421-30.
4. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect* 2005;54:465-80.
5. Mansour JM. Biomechanics of cartilage. In: Oatis CA, editor. *Kinesiology: the mechanics and pathomechanics of human movement*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 66-79.
6. Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med* 2005;33:295-306.
7. Jenniskens YM, Koevoet W, de Bart AC, Weinans H, Jahr H, Verhaar JA, et al. Biochemical and functional modulation of the cartilage collagen network by IGF1, TGFbeta2 and FGF2. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:1136-46.
8. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:403-12.
9. Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA. Articular cartilage repair and osteoarthritis. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, editors. *Orthopaedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system*. 2nd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000. p. 471-88.
10. Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg [Am]* 1982;64:460-6.