



Kıkırdak yapısı ve fizyolojisi

Cartilage structure and physiology

Engin Çetinkaya¹, Onur Çetin²

¹Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

²Özel Medar Ataşehir Hastanesi, İstanbul

Eklem kıkırdağı; 0,5-5mm kalınlıkta olup diarthrodial eklemlerde kemik yüzeyini örten, kemikler arasında yükün aktarımını ve eklem bir çok ekseninde hareketini sağlayan bir dokudur. Kıkırdak dokusu, diğer dokulardan farklı olarak hiposellüler olup içeriğinde kondrosit harici hücre bulunmamaktadır. Kıkırdağa özel birçok kollajen ve proteoglikan ile bu yapıyı destekleyen matriks, eklem kıkırdağının çok özel dokusunu oluşturur. Damar, lenfatik ve sinir yapısı olmaması, sinovya ve subkondral kemikten doğrudan beslenmesi nedeniyle hasarlanma durumlarında çok kısıtlı bir iyileşme kapasitesine sahiptir. Buna rağmen ortalama insan ömrü olan 80 yıl boyunca efektif bir şekilde işlev görmektedir. Yaklaşık %70'ten fazla kısmını suyun oluşturduğu kıkırdağın ana bileşeni tip 2 kollajen olup diğer kollajenlerle ve kollajen dışı proteinlerle etkileşim yaparak yapısal destek sağlar. Histolojik olarak dört bölgeye ayrılan kıkırdak yapısında her bölgede suyun, hücrenin, kollajenlerin yüzdesi ve yerleşim şekli değişim göstermektedir. Kıkırdak yapımını ve sürdürülebilirliğini sağlayan kondrositlerin, yaşla birlikte bu özellikleri gerilemeye başlamaktadır, bu durum da osteoartrit gibi eklem rahatsızlıklarına zemin hazırlamaktadır. Bu yüzden kıkırdak sağlığının devamlılığını sağlayabilmek için kıkırdak yapısını bilmek önemlidir.

Anahtar sözcükler: kıkırdak yapısı; kondrosit; kıkırdak matriks

Articular cartilage is a tissue that covers the bone surface in diarthrodial joints with a thickness of 0,5-5 mm, provides the transfer of load between the bones and allows the movement of the joint in plenty of axes. Cartilage tissue, unlike other tissues, is hypocellular and does not contain cells other than chondrocyte. Many cartilage-specific collagen and proteoglycans and the matrix supporting this structure form the very special tissue of the articular cartilage. It has a very limited healing capacity in case of injury due to the absence of vascular, lymphatic and nervous structure and its direct nourishment from the synovium and subchondral bone, although it has been functioning effectively for about mean human lifespan of 80 years. The main component of cartilage, of which more than 70% is water, is type 2 collagen, and it provides structural support by interacting with other collagens and non-collagenous proteins. In the cartilage structure, which is histologically divided into four regions, the percentage and location of water, cells and collagens in each region varies. Chondrocytes are responsible for cartilage production and sustainability, which begin to regress with advancing age, which paves the way for joint disorders such as osteoarthritis. Therefore, it is important to know the cartilage structure in order to ensure the continuity of cartilage health.

Key words: cartilage structure; chondrocyte; cartilage matrix

Eklem kıkırdağı, diarthrodial eklemlerde bulunan kemik yüzeyini örten, serbest yüzeyi eklem boşluğuna bakarken diğer yüzeyi ise subkondral kemiğe tutunan, özellikli bir doku olan matrikste sadece tek bir hücre içeren kompleks bir dokudur.^[1] Temel işlevi pürüzsüz, kaygan bir yüzey sağlamak ve düşük sürtünme katsayısıyla yüklerin iletimini kolaylaştırmaktır. Birkaç milimetre kalınlıkta olmasına rağmen eklem uygulanan kuvvetlere karşı yükü dağıtarak subkondral kemiğin stres kuvvetini kolaylıkla azaltır. Eklem kıkırdağı kan damarlarından yoksun olması ve fibrin pıhtı

oluşturamaması nedeniyle iyileşme ve onarım için sınırlı bir kapasitesi vardır.^[2] Bu bağlamda, eklem kıkırdağının yaranması, subkondral kemikte değişikliklere yol açarak osteoartrite ve ağrılı bir eklem yol açar.^[2,3] Eklem kıkırdağının benzersiz ve karmaşık yapısı, yaralanmalarının tedavisini veya restorasyonunu zorlaştırır. Bu sebeple eklem yapısının anlaşılması, kıkırdak hasarı sonucu oluşan osteoartrit gibi durumların tedavisinde ortopedi ve travmatoloji uzmanları için yol gösterici olması açısından faydalıdır.

İletişim / Contact: Dr. Onur Çetin • E-posta / E-mail: drocetin@gmail.com

ORCID iD: Engin Çetinkaya, 0000-0003-3180-301X • Onur Çetin, 0000-0002-3986-2527

Geliş / Received: 9 Kasım 2022 • **Revizyon / Revised:** 19 Aralık 2022 • **Kabul / Accepted:** 8 Ocak 2023

KIKIRDAK YAPISI

Kıkırdak; %70'inden fazlasını suyun oluşturduğu, sadece %1-2 oranında hücre içeren, avasküler bir yapıdır. Kuru yoğunluğunun çoğunu tip 2 kollajen, büyük agrekan proteoglikanlar ve diğer agrekanlar oluştururken harici birçok kollajen ve küçük boyutlu proteoglikan da yapısal destek sağlar.^[4,5] Kıkırdak, hücre ve protein içeriği, yerleşim alanı ve yapı itibarıyla anatomik bölgelere ayrılmıştır.

Bir santimetreden daha ince ve homojen bir yapıda görünmesine rağmen, kıkırdak dokusu dört bölgeye ayrılan heterojen bir dokudur.^[5] Hücre yoğunluğu yüzeyden derine indikçe azalır ve morfolojisi de değişir. Yüzeysel bölgede hücreler yüzeye paralel, nispeten daha küçük ve uzunlamasına olup perisellüler matriks içermezken, geçiş bölgesinde hücreler daha yuvarlak bir hal alır ve derin bölgede hücreler eklem yüzeyine dik şekilde, üç veya daha fazla hücreden oluşan kondronlar halinde bulunup yoğun perisellüler matriks içerir.^[6] Yüzeysel bölgede ıslak ağırlığın %75-80'ini su oluştururken derin bölgede %65-70'lere kadar düşer ve proteoglikan dansitesi de zıt olarak artar.^[7]

Yüzeysel Bölge: Eklem kıkırdağı kalınlığının yaklaşık %10-20'sini oluşturan yüzeysel bölge, daha derindeki katmanları makaslama kuvvetlerinden korur. Bu bölgenin kollajen lifleri ince ve sıkı bir yapıda olup öncelikle tip II ve IX kollajen içerir ve eklem yüzeyine paralel dizilirler. Ekleme bakan alanda hücre bulunmazken daha derin kısmında elipsoid şekilli kondrositler içerir. Makaslama kuvvetlerine karşı direnç göstermekle birlikte, in-vitro çalışmalarda kompresyon kuvvetlerine karşı da önemli bir katkı sağladığı gözlenmiştir.^[8,9] Bu bölgenin yokluğunda doku geçirgenliği artar ve dokudaki mekanik yüklenmelerde yaşanacak değişiklik sebebiyle osteoartrit sebep olabileceği düşünülmektedir.^[10] Bu bölge ayrıca doku geçirgenliğini azaltması sebebiyle antikör ve benzeri büyük boyutlu moleküllerin geçişini engelleyerek sinovyal sıvı ve kıkırdak arasında bir bariyer gibi davranarak kıkırdağı immün sisteme karşı koruyabilir.^[11,12]

Geçiş Bölgesi (Orta Bölge): Yüzeysel bölgenin hemen altında, yüzeysel ve derin bölgeler arasında anatomik ve işlevsel bir köprü sağlayan geçiş bölgesi bulunur. Bu bölge toplam kıkırdak hacminin %40-60'ını temsil eder. İçeriğinde proteoglikanlar ve daha kalın şekilli kollajen fibrilleri mevcuttur. Bu katmanda, kollajen lifler oblik şekilde pozisyonlanmıştır, kondrositler küreseldir ve düşük yoğunluktadır.^[7,13]

Derin Bölge: Kollajen fibrillerinin eklem yüzeyine dik olarak düzenlenmiş olduğu bu bölge, kompresif kuv-

vetlere karşı en büyük direnci sağlayan bölgedir. Derin bölge, kollajen fibrillerinin en büyük çapta olduğu işinsal tarzda pozisyonlandığı bölgedir. Ayrıca en yüksek proteoglikan içeriği ve en düşük su konsantrasyonu bu bölgededir. Kondrositler tipik olarak kollajen liflere paralel ve eklem hattına dik olarak pozisyonlanır. Derin bölge, eklem kıkırdak hacminin yaklaşık %30'unu oluşturur.^[7]

Kalsifiye Kıkırdak Bölgesi: Kalsifiye bölge endokondral ossifikasyonun sonucunda oluşan ve büyüme plağı kapandıktan sonra da gözlenen, kıkırdağa *tidemark* ile bağlanan bölgedir. Kalsifiye bölge, kıkırdak ve subkondral kemik arasında önemli bir tampon bölgedir.^[11,12] *Tidemark*, derin bölgeyi kalsifiye kıkırdak bölgesinden ayırır. Bu bölge, derin bölgedeki eklem hattına dik bulunan kollajen fibrillerini subkondral kemiğe sabitleyerek, kıkırdağın kemiğe tutunmasında bütünlüğü bir rol oynar. Bu bölgede hücre popülasyonu azdır ve kondrositler hipertroftiktir.^[7]

EKSTRASELLÜLER MATRİKS

Ekstrasellüler matriks, toplam kıkırdak ağırlığının %65-80'ini oluşturur ve %75'lik içeriği su olup kondrositler tarafından sentezlenir.^[14] Ana componentini sarmal yapıda olan tip 2 kollajen oluşturur ve diğer kollajenler, agrekanlar, proteoglikanlar içerir.^[4,5] Tip 2 kollajen, eklem kıkırdağına yapısal bütünlük sağlar ve diğer kollajenlerle, proteoglikanlarla ve kollajen dışı diğer proteinlerle etkileşime girer.^[15,16] Ekstrasellüler matrikste başka molekül grupları da bulunmakla birlikte küçük miktarlardadır; bunlar lipidler, fosfolipidler ve glikoproteinlerdir. Ekstrasellüler matriks, kondrositlere yakınlığı, içeriği, kollajen fibril çapı ve organizasyonuna bağlı olarak gruplandırılmıştır.^[17]

Perisellüler Matriks: Hücre zarına bitişik ince bir tabakadır ve kondrositi tamamen çevreler. Esas olarak proteoglikan içermekle birlikte glikoproteinler ve nonkollajen proteinler içerir. Bu matriks bölgesi, yük taşıyan kıkırdak içinde sinyal iletimini başlatmak için işlevsel bir rol oynayabilir.^[18]

Teritorial Matriks: Perisellüler matriksi çevreler. Çoğunlukla ince kollajen fibrillerinden oluşur ve hücrelerin etrafında sepet benzeri bir ağ oluşturur.^[19,20]

İnterteritorial Matriks: Eklem kıkırdağının biyomekanik özelliklerine en çok katkıda bulunan matrikstir.^[21] Bu bölge, yüzeysel bölgede yüzeye paralel, orta bölgede eğik ve derin bölgede eklem yüzeyine dik olarak düzenlenmiş, büyük kollajen fibril demetleriyle karakterizedir. Proteoglikanlar, interteritorial bölgede bol miktarda bulunur.^[17]

KONDROSİTLER

Kondrosit, eklem kıkırdağında yerleşik olan bir hücre tipidir. Kondrositler, ekstrasellüler matriksin bakımı ve onarımında benzersiz bir rol oynayan, son derece uzmanlaşmış, metabolik olarak aktif hücrelerdir. Kondrositler mezenkimal kök hücrelerden köken alır ve toplam eklem kıkırdağının yaklaşık %2'sini oluşturur.^[22] Kondrositler, eklem kıkırdağının histolojik bölgelerine bağlı olarak şekil, sayı ve büyüklük bakımından farklılık gösterir. Yüzeysel bölgedeki kondrositler daha düz ve daha küçüktür; genellikle matriksin daha derinlerindeki hücrelere göre daha büyük bir yoğunluğa sahiptir.^[17]

Her kondrosit özel bir mikroçevre oluşturur ve çevresindeki ekstrasellüler matriksin metabolizmasından sorumludur. Bu mikroçevre, esas olarak kondrositi kendi matriksi içinde hapseder ve böylece bitişik kıkırdak bölgelerine herhangi bir göçü önler. Nadiren kondrositler, birbirlerine temas ederek hücreler arasında doğrudan sinyal iletimi oluştururlar. Büyüme faktörleri, mekanik yükler, piezoelektrik kuvvetler ve hidrostatik basınçlar dahil olmak üzere çeşitli uyarılara yanıt verirler. Bu izole ortam nedeniyle kondrositlerin çoğalması çok sınırlıdır. Kondrositlerin hayatta kalması, uygun bir kimyasal ve mekanik ortamın sürekliliğine bağlıdır.^[17]

KIKIRDAK KOLLAJENLERİ

Erişkin eklem kıkırdağının major bileşeni üçlü sarmal yapıdaki tip 2 kollajen molekülleridir. Tip 2 kollajen diğer kollajenlerle ve kollajen dışı proteinlerle etkileşimde olup yapısal destek sağlar. Kollajen VI, IX, XI, XII ve XIV sayıca çok daha az miktarda bulunmalarına rağmen yapısal ve fonksiyonel olarak önemli özelliklere sahip olup gelecekte özellikle rejeneratif alanda ekstrasellüler matriksin tamir ve remodeling değerlendirmelerinde biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilirler. Tip IX ve XI kollajenler kıkırdağa nispeten spesifikken tip VI, XII ve XIV kollajenler diğer bağ dokularda yaygın gözlemlenir. Tip VI kollajen perisellüler matrikste mikrofibriller olarak bulunup hücre bağlantılarında ve diğer proteinlerle ve tip IX kollajen ile etkileşimde önemli rol oynar. Tip III kollajen ise kıkırdağta az miktarda bulunur ve osteoartrit durumlarında tip VI kollajen ile birlikte miktarında artış gözlemlenir.^[4,23,24] Tip XI kollajen fibril çapında düzenleyici bir rol sahibi olabilir. Tip X kollajen kalsifiye kıkırdak bölgesinde yer alır ve kıkırdak mineralizasyonunda, kıkırdağın kemiğe bağlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir.^[25,26]

Tip IX kollajen hem proteoglikan hem kollajen yapısındadır. Tip II kollajen benzeri sarmal yapıdadır. Tip IX kollajen, tip II kollajen fibriller ve proteoglikan agrekanlar

arasında yapısal bir destek fonksiyonu görebilir. Tip IX kollajen ağın mekanik stabilitesini artırır. Tip IX kollajen yıkımı kıkırdak hasarına ve fonksiyon kaybına yol açar.

PROTEOGLİKANLAR

Eklem kıkırdağının ana proteoglikanı 225-250 kDa ağırlığında bir protein içeren agrekandır ve yan zincirleriyle glikozaminoglikanlara kovalent bağlanır.^[4,27] Agrekan ve hiyalüronik asit, link proteini aracılığıyla birbirine kovalent olmayan bağla bağlanır ve bu sayede 100 agrekan monomeri içeren proteoglikan kümesi oluşabilir. Hücreler arası iletişimde, büyümenin düzenlenmesinde, proteinlerinde stabilizasyonunda ve hidrostatik basınç oluşumunda görev alır.^[20]

Agrekan haricinde kıkırdak içinde hiyalüronik asitle etkileşen versikan ve etkileşim göstermeyen perlekan da gözlenir. Esas fonksiyonları iskelet gelişimine yardımcı olmaktadır.^[28,29]

Agrekan özellikte olmayan küçük proteoglikanlar kıkırdağa spesifik olmamakla birlikte matriks yapısı ve fonksiyonunda özellikle kollajen-fibril formasyonunda önemli rol alırlar.^[30,31]

KAYNAKLAR

1. Archer CW, Francis-West P. The chondrocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(4):401-4. **Crossref**
2. Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage. *Clin Sports Med* 2017;36(3):413-25. **Crossref**
3. Huang X, Das R, Patel A, Duc Nguyen T. Physical stimulations for bone and cartilage regeneration. *Regen Eng Transl Med* 2018;4(4):216-37. **Crossref**
4. Heinegård D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(1):50-6. **Crossref**
5. Hunziker EB, Lippuner K, Shintani N. How best to preserve and reveal the structural intricacies of cartilaginous tissue. *Matrix Biol* 2014;39:33-43. **Crossref**
6. Lotz MK, Otsuki S, Grogan SP, Sah R, Terkeltaub R, D'Lima D. Cartilage cell clusters. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2206-18. **Crossref**
7. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect* 2005;54:465-80.
8. Roth V, Mow VC. The intrinsic tensile behavior of the matrix of bovine articular cartilage and its variation with age. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62(7):1102-17. **Crossref**
9. Setton LA, Zhu W, Mow VC. The biphasic poroviscoelastic behavior of articular cartilage: Role of the surface zone in governing the compressive behavior. *J Biomech* 1993;26(4-5):581-92. **Crossref**

10. Guilak F, Ratcliffe A, Lane N, Rosenwasser MP, Mow VC. Mechanical and biochemical changes in the superficial zone of articular cartilage in canine experimental osteoarthritis. *J Orthop Res* 1994;12(4):474-84. [Crossref](#)
11. Lyons TJ, McClure SF, Stoddart RW, McClure J. The normal human chondro-osseous junctional region: Evidence for contact of uncalcified cartilage with subchondral bone and marrow spaces. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:52. [Crossref](#)
12. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(11):665-73. [Crossref](#)
13. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* 1998;47:477-86.
14. Tsang KY, Cheung MC, Chan D, Cheah KS. The developmental roles of the extracellular matrix: Beyond structure to regulation. *Cell Tissue Res* 2010;339(1):93-110. [Crossref](#)
15. Eyre DR, Weis MA, Wu JJ. Articular cartilage collagen: An irreplaceable framework. *Eur Cell Mater* 2006;12(1):57-63. [Crossref](#)
16. Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Lavery S. Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391 Suppl):S26-33. [Crossref](#)
17. Goldring SR, Goldring MB. Biology of the normal joint. *Kelley's textbook of rheumatology*: Elsevier; 2013. p. 1-19. e6. [Crossref](#)
18. Egli PS, Herrmann W, Hunziker EB, Schenk RK. Matrix compartments in the growth plate of the proximal tibia of rats. *Anat Rec* 1985;211(3):246-57. [Crossref](#)
19. Guilak F, Mow VC. The mechanical environment of the chondrocyte: a biphasic finite element model of cell-matrix interactions in articular cartilage. *J Biomech* 2000;33(12):1663-73. [Crossref](#)
20. Muir H. The chondrocyte, architect of cartilage. *Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules*. *Bioessays* 1995;17(12):1039-48. [Crossref](#)
21. Mow VC, Guo XE. Mechano-electrochemical properties of articular cartilage: Their inhomogeneities and anisotropies. *Annu Rev Biomed Eng* 2002;4(1):175-209. [Crossref](#)
22. Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: Basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med* 2005;33(2):295-306. [Crossref](#)
23. Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage. *Matrix Biol* 2014;39:25-32. [Crossref](#)
24. Wu JJ, Weis MA, Kim LS, Eyre DR. Type III collagen, a fibril network modifier in articular cartilage. *J Biol Chem* 2010;285(24):18537-44. [Crossref](#)
25. Scott W, Insall RH. *Scott Surgery of the Knee, Chapter 20 Articular Cartilage*. Elsevier Inc; 2012.
26. Sandell LJ, Heinegard D, Hering TM. *Molecular Biology of Articular Cartilage in Osteoarthritis. Osteoarthritis: Diagnosis and medical/surgical management*. 2007:73.
27. Dudhia J. Aggrecan, aging and assembly in articular cartilage. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(19):2241-56. [Crossref](#)
28. SundarRaj N, Fite D, Ledbetter S, Chakravarti S, Hassell JR. Perlecan is a component of cartilage matrix and promotes chondrocyte attachment. *J Cell Sci* 1995;108(7):2663-72. [Crossref](#)
29. Knudson CB, Knudson W, editors. *Cartilage proteoglycans. Seminars in cell & developmental biology*; 2001: Elsevier. [Crossref](#)
30. Aydelotte MB, Kuettner KE. Differences between sub-populations of cultured bovine articular chondrocytes. I. Morphology and cartilage matrix production. *Connect Tissue Res* 1988;18(3):205-22. [Crossref](#)
31. Ruiz-Romero C, López-Armada MJ, Blanco FJ. Proteomic characterization of human normal articular chondrocytes: A novel tool for the study of osteoarthritis and other rheumatic diseases. *Proteomics* 2005;5(12):3048-59. [Crossref](#)