



14 / Özel Sayı 1 / 2011 (15-18)
14 / Suppl 1 / 2011 (15-18)

Safiye TUNCER

DERLEME

EKLEM KIKIRDAĞININ MEKANOBİYOLOJİSİ

Öz

Canlı organizmalar, biyolojik uyarılar yanında çeşitli mekanik uyarılara da maruz kalırlar. Mekanobiyojoloji, bu mekanik kuvvetlerin etkilerini inceleyen bilim alanıdır. Hücre düzeyinde, dokuların yapısı, bileşimi ve işlevlerinin düzenlenmesinde bu mekanik kuvvetler etkilidir. Eklem kıkırdağı da hareket esnasında yoğun ve tekrarlayan yüklenmelere maruz kalan bir dokudur. Eklem kıkırdağının yük taşımaya son derece uygun olan yapısal, biyokimyasal ve mekanik özelliklerinin gelişmesi ve korunması dokunun fizyolojik sınırlarda yüklenmesini gerektirmektedir. Eklem dokularına binen yükün, aşırı ve kıkırdağın karşılayabileceğinden daha fazla olması osteoartrit sürecinin başlamasına neden olabilir. Eklem dokularında oluşan mekanik zorlanmalar ve osteoartrit süreci arasındaki ilişkinin tanımlanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Osteoartrit; Eklem Kıkırdağı; Mekanik, Biyoloji

REVIEW ARTICLE

THE MECHANOBIOLOGY OF ARTICULAR CARTILAGE

ABSTRACT

Living organisms are subjected to various mechanical stimuli as well as biological ones. Mechanobiology is the field that studies the influences of these mechanical forces. At the cellular level, the structure, composition and function of the tissues are regulated by mechanical forces acting on the cells. Articular cartilage, is a load bearing tissue which is exposed to high and repetitive mechanical forces during movement. Physiological joint loading is essential for the maintenance of the structural, biochemical and mechanical properties of normal articular cartilage. Abnormal mechanical loading that exceeds the tolerance of cartilage may lead to osteoarthritic process. Further research is necessary to define the relation between osteoarthritis and mechanical stress on articular tissues.

Key Words: Osteoarthritis; Cartilage, Articular; Mechanic, Biology

İletişim (Correspondence)

Safiye TUNCER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ANKARA

Tlf: 0 312 508 23 49

Faks: 0 312 309 41 32

e-posta: stuncer@medicine.ankara.edu.tr



Tüm canlı organizmalar, yaşamlarını biyolojik ve mekanik etkiler altında sürdürürler. Bu mekanik uyarıların, hücre, doku, organ ve tüm organizma düzeyinde; yapı, bileşim ve işlevler üzerinde biyolojik etkileri olduğu bilinmektedir (1-4). Mekanik uyarıların çeşitli eksternal ve internal kaynakları vardır. Yer çekimi, beden üzerine etki eden en önemli fiziksel etkidir. Eksternal yükler, hücrelerin fonksiyonlarına bağlı olarak çevrelerinden gelen gerici (tensil), sıkıştırıcı (kompresif) ve makaslayıcı (shear) yüklenmelerin ayrı ayrı veya birlikte oluşturdukları kuvvetlerdir (2). Dokularda oluşan eksternal mekanik uyarılara örnek olarak, kan akımının damar duvarlarına yaptığı basınç, hareket esnasında kas kasılmalarının kemik ve kıkırdak dokuları üzerinde oluşturduğu yüklenme ve nefes alıp verirken akciğer dokularında oluşan gerilim sayılabilir (1). Mekanik uyarıların şiddeti dokudan dokuya farklılık göstermektedir. Kan akımı sırasında damar duvarında düşük düzeyde mekanik yüklenme oluşurken, yürürken kemik ve kıkırdaklarda oluşan mekanik yükler çok yüksek düzeylere ulaşabilmektedir (5). İnternal mekanik uyarılar ise, hücrelerin kendi içlerinde oluşan ve “intrasellüler gerilim” adı verilen kuvvetlerdir (6). Mekanik uyarılar, doku ve organ fonksiyonları üzerinde aynen biyolojik etkenler gibi belirleyici bir role sahiptir. Bu nedenle, mekanik uyarılar şeklindeki fiziksel etkenlerin, hem fizyolojik süreçler hem de patolojik hastalık süreçleri üzerinde önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu patolojik süreçlerin başında osteoporoz ve osteoartrit gibi kas-iskelet sistemi hastalıkları gelmektedir.

Mekanobioloji Nedir?

Mekanobioloji, mekanik uyarıların canlı organizmalar üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalı olarak tanımlanmaktadır. Biyomekanik, biyolojik yapıların mekanik işlevlerini nasıl yerine getirdiği üzerinde çalışır. Mekanobioloji ise, bu yapılarda mekanik uyarılarla oluşan biyolojik olaylar, hücrelerin mekanik uyarıları nasıl algıladığı ve bunları nasıl yapı ve/veya fonksiyonda değişiklikler oluşturacak şekilde biyokimyasal cevaplara dönüştürdüğü üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu bağlamda, hücrelerin yapısal mekanik özellikleri, mekanik uyarıların biyolojik sonuçları ve fizyopatolojik süreçlerdeki rolleri ele alınmaktadır. Mekanobioloji; moleküler biyoloji, biyofizik, biyomekanik, tıp mühendisliği, biyoteknoloji ve klinik tıp disiplinlerinin ortak çalışma alanını oluşturmaktadır. Mekanobiyolojik yaklaşımlar, birçok vücut sistemi üzerinde subsellüler düzeyden başlayarak hücre, doku ve organlara kadar geniş bir boyutta uygulama alanı bulmaktadır. Mekanobiyoloji alanındaki gelişmelerin klinik tıp alanına önemli katkılar sağlaması beklenmektedir. Temel fizyolojik ve patolojik süreçlerin mekanobiyolojik temellerinin aydınlatılması ile hastalık süreçlerinin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi umulmaktadır(7). Ayrıca, hücre ve dokuların mekanik davranışlarının daha iyi anlaşılması ile özellikle kemik ve kıkırdak gibi yük

taşıyan dokularla ilgili olan doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanlarına da katkı sağlanması beklenmektedir.

Hücre Mekanobiolojisi

Mekanik uyarıların etkileri beden, organ, doku ve hücre düzeylerinde çeşitli ölçeklerde ele alınabilir. Canlının temel yapısal ve fonksiyonel ünitesi olan hücreler, ait oldukları dokuya özgül fonksiyonlarını yerine getirmek için genetik bilgiyi kullanarak çeşitli biyomolekülleri sentez ederler; enerji kullanırlar; çeşitli uyarıları iletir ve çevrelerinden gelen uyarılara cevap verirler (8). Mekanik uyarıların, hücrenin, yaşam döngüsü ve biyomoleküllerin sentezi gibi temel biyolojik fonksiyonları üzerinde çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Sözü edilen bu hücresel süreçlerin çoğu mekanikle ilişkilidir. Mekanik uyarılar, beden, organ, doku ve hücre basamakları ile moleküler düzeye doğru iner. Bu arada, hücre düzeyinde oluşan gen ekspresyonu, hücre proliferasyonu ve differansiasyonu ve matriks proteinleri, sitokinler ve büyüme faktörlerinin sentezi gibi çeşitli biyolojik cevaplar oluşur ve bunlar, doku yapısında farklılaşma şeklinde daha büyük ölçekli değişikliklere dönüşür (7). Böylece, mekanik yükler, dokuların yapı, bileşim ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

Mekanik etkinin, hücre fonksiyonları üzerine olan etkisinin incelenme sürecinde; 1881’de Roux tarafından sinir, kas, bağ dokusu hücreleri başta olmak üzere birçok hücrenin basınç ve gerilim etkisi ile fonksiyonel uyum geliştirdiği şeklinde “fonksiyonel adaptasyon” kavramı tanımlanmıştır (4). 1892’de Wolf tarafından tanımlanan ve kemiğin fonksiyonuna uygun olarak biçimlendiğini öngören yasa ise, günümüzde “doku remodellingi” olarak bilinen kavramın temelini oluşturmaktadır (9).

Bugün için hücreler, sadece dinamik çevrelerine uyum sağlama yeteneğine değil, aynı zamanda ekstrasellüler matriks yapısını etkileyerek, çevrelerindeki mekanik ortamı da değiştirme yeteneğine sahip olan akıllı “mikromakineler” olarak görülmektedir (10). Birçok dokuda, hücreler, değişik derecelerde sıkışma, gerilme, makaslanma ve hidrostatik basınç şeklinde çeşitli yüklenmelere maruz kalmaktadır ve bu mekanik yükler, ekstrasellüler matriksin yapımı ve yıkımı şeklinde hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Yüklenme ile oluşan hücresel cevapların, yükün tipi, miktarı ve süresine bağlı olduğu bilinmektedir (1,4). Hücrelerin mekanik sinyalleri algılayarak bunları moleküler biyokimyasal işlemlere dönüştürmesi işlemi “mekanotrandüksiyon” olarak adlandırılmaktadır(1-7). Hücreler üzerinde mekanik kuvvetlerin biyolojik etkileri oldukça iyi anlaşılmasıyla birlikte, bu uyarıların biyolojik cevaplara nasıl dönüştürüldüğü yani mekanotrandüksiyon mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Mekanik uyarıların hücre içine iletimi için temel yol olarak, ekstrasellüler matrikste yer alan ve hücre iskeleti ile bağlantıları olan integrinler ve gerilimle aktive olan iyon kanalları üzerinde durulmaktadır(2,4).



Kas-iskelet Sistemi Mekanobiolojisi

Mekanik kuvvetlerle ilişkisi en belirgin olan sistem, hareket şeklinde bir mekanik fonksiyonu yerine getiren kas-iskelet sistemidir. Bu sistemi oluşturan kemik, kıkırdak, bağ, tendon ve kas dokuları ve bu dokulara ait hücreler olan osteositler, kondrositler, fibroblastlar, tenositler ve kas hücreleri günlük yaşam içinde yüksek düzeylerde mekanik yüklenme altında çalışan dokular ve hücrelerdir (11). Tendon ve ligamanlarda fibroblastlar, temel olarak tensil streslere, kıkırdak doku kondrositleri ve kemik doku osteositleri ise hem tensil hem de kompresif ve shear streslere maruz kalmaktadırlar (2). Osteoartrit ve osteoporoz gibi iki önemli kas-iskelet sistemi sorununun temelinde, mekanik uyarılarla düzenlenen biyolojik fonksiyonlarda patolojik düzeylerde sapmaların söz konusu olduğu düşünülmektedir. Mekanobiyoloji alanındaki gelişmelerin, bu hastalıkların klinik tablolarının daha iyi anlaşılmasında, ayrıca bu hastalıklardan korunma ve tedavilerinde de gelişme sağlaması beklenmektedir.

Eklem Kıkırdağı Mekanobiolojisi

Eklem kıkırdağı, sinovyal eklemleri oluşturan kemiklerin eklem bakan yüzeylerini kaplayan ve eklem temeli yük taşıyan yapısını oluşturan bağ dokusudur. Eklem kıkırdağı, eklemlerin hareketi esnasında kompresyon ve shear kuvvetlerin bileşiminden oluşan yoğun ve tekrarlayan yüklenmelere maruz kalan bir dokudur (12). Fizyolojik sınırlarda statik yüklenmeler yanında merdiven çıkmak gibi aktivitelerde, kıkırdağa binen yüklerin düzeyleri oldukça yüksektir.(13). Eklem kıkırdağının mekanik yüklenme ile ilişkili 3 temel işlevi vardır: (a) şekil değişimi yolu ile dokunun yükle temas alanını genişleterek zorlanmayı azaltmak, (b) interstisyel su kapsamı ile hidrostatik basıncı artırarak, matriksi ve kondrositleri korumak, (c)sürtünmeyi azaltarak hareketi kolaylaştırmak (14). Kıkırdağın bu işlevleri yerine getirmesi özel yapısı ile mümkün olmaktadır. Kıkırdağın katı ve sıvı bileşenlerden oluşan yapısı içinde yük, hem katı bileşenlerde oluşan gerilim hem de sıvı bileşende artan basınçla karşılanmaktadır (15,16).

Eklem kıkırdağının yapısı, doku hacminin %1-2'sini oluşturan kondrositler ile üç boyutlu bir kollajen fibril ağı içinde sıkışmış proteoglikanlar ve matriks proteinlerinden oluşan bir ekstrasellüler matriks ve sıvı bileşen olarak sudan meydana gelir. Ekstrasellüler matriksin yapım ve yıkımından kondrositler sorumludur. Kondrositlerin, yüklenme ile şekilleri, basınçları ve kimyasal ortamları değişmekle birlikte, yük taşımaya herhangi bir katkısı yoktur (15,16). Kondrositlerin, mekanik yüklere karşı biyokimyasal işlemlerle cevap verdiği bilinmektedir(5). Ekstrasellüler matriks, kıkırdağın yük altında şeklini, esnekliğini ve direncini korumasını sağlar (15). Eklem kıkırdağının, madde olarak sıvı ve katı bileşenlerden ve katmanlardan oluşan yapısı, eklem binen yükleri karşılamak için çok uygundur. Kıkırdak, yüzeyden subkondral kemiğe doğru yüzeyel bölge, orta bölge, derin

bölge ve subkondral kemiğin üstünde yer alan kalsifiye kıkırdak bölgesi olmak üzere katmanlı bir yapıya sahiptir. Her katmanda kondrositlerin yapısı ve dağılımı ile matriksin yapısı, bileşimi ve fonksiyonu farklıdır (12,15). Eklem yük binince yüzeydeki katman sıvı kaybederek sertleşir ve dirençli bir yük taşıma alanı oluşturur. En derin katmanda sıvı akımı ihmal edilecek kadar düşüktür. Yük, tüm katmanlarda oluşan sıvı basıncı ile karşılanır, oluşan gerilmeleri ise kollajen ağı dengeler. Kıkırdağın, fizyolojik yüklere dayanabilmesi, ESM'nin bileşimi ve yapısal bütünlüğüne bağlıdır. Fizyolojik düzeyde yüklenmeler, dokunun fonksiyonuna uyumunu artıracak şekilde, hücrelerin matriks metabolizmasını devam ettirmelerini sağlar. Kollajen fibril ağı, gerici ve makaslayıcı yüklere, agrekan ve diğer proteoglikanlar sıkıştırıcı yüklere karşı dokunun dinamik gücünü oluştururlar. Bu fonksiyonel dayanışma, katmanlı yapı ile uyumludur (14,15)

Eklem kıkırdağının sözü edilen ve yük karşılamaya son derece uygun olan yapısal, biyokimyasal ve mekanik özelliklerin gelişmesi ve korunması dokunun fonksiyonel olarak yüklenmesini gerektirir. Yüklenmeye maruz kalan ve kalmayan alanlarda kıkırdak yapısında gözlenen yapı farklılıkları, matriks bileşiminin düzenlenmesinde mekanik uyarıların etkisini ortaya koymaktadır (5). Eklem yük binmesi ile hücre ve matriks deformasyonu, doku içinde sıvı ve elektrik akımları, basınç farkları ve bunlara bağlı olarak çeşitli yönlerde kuvvetler ve akımlar şeklinde fiziksel uyarılar meydana gelmektedir (12). Bu fiziksel uyarılar, kondrositte fiziksel uyarının biyokimyasal işlemlere dönüşümünü sağlayan transdüksiyon mekanizmalarını harekete geçirerek, proteoglikanlar, kollajenler, nonkollajenöz proteinler ve diğer matriks proteinlerinin sentezini veya yıkımını başlatmaktadır. Bu yolla, mekanik uyarılar anabolik ve katabolik süreçler üzerinde etkili olmakta ve bileşimi ile yapısal bütünlüğü, yüke dayanıklı bir kıkırdak ekstrasellüler matriksinin idamesini gerçekleştirmektedir.

Her eklem mekanik olarak yüklenme özellikleri, o eklem yapısına ve şekline bağlı olmaktadır. Kas-iskelet sisteminde yer alan her eklem, değişik yönlerde, sürelerde ve şiddette yüklenmeye maruz kalmaktadır. Vücut ağırlığı, eklem stabilitesi, propriyoseptif keskinlik, çevre kasların gücü ve denge gibi etkenlerle her eklem özgül farklı bir mekanik ortam oluşmaktadır (15).

Osteoartrit ve Mekanobiyoloji

Osteoartrit, sinovyal eklemlerin, kıkırdak, kemik, sinovyal zar başta olmak üzere bütün dokularının etkilendiği ve ağrı ve günlük yaşamda kısıtlanmaya yol açan yetmezliği ile karakterize heterojen klinik tablolar gösteren bir kas-iskelet sistemi sorunudur (17). Osteoartrit patogeneğinde; mekanik etkenlerin, hem yakınmalar hem de yapısal değişiklikler üzerinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (18,19). Mekanik olarak, eklem dokularına binen yükün, eklem karşılayabileceğinden daha fazla olması, biyolojik olarak ise eklem do-



kularındaki tamirin yıkımı karşılayamadığı durumda gelişir. Osteoartritin risk etkenlerine bakıldığında, sistemik yatkınlığı olan kişilerde (genetik, yaş, kadın cinsiyet gibi) aşırı mekanik zorlanmaların (obesite, eklem yaralanması) etkin olduğu görülür (17). Bu durumlarda, eklem displazisinde olduğu gibi yük taşıyan alanın daralması, obesitede yükün kantitatif olarak artması veya varus dizilimde olduğu gibi yükün kalitatif olarak artması, mekanik yüklerin artışının temelini oluşturur (18). Eklem kırıkdağının yüksek düzeylerde mekanik zorlanmaya maruz kalmasının inflamasyona ve doku yıkımına neden olan mediyatörlerin salınmasına yol açtığı bilinmektedir. Kondrositler, mekanik uyarıları algılayarak bunları proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını yönlendiren biyokimyasal süreçlere dönüştürebilmektedir(14,20). Sonuç olarak, kırıkdağta kondrosit hasarı, proteoglikan kaybı, ekstrasellüler matriks yapısının bozulması, diğer yandan subkondral kemik, sinovyum ve diğer eklem dokularında meydana gelen değişikliklerle osteoartrit tablosu gelişmektedir. Kırıkdağ ve diğer eklem dokularının mekanobiyolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasının, hem osteoartrit patogenezine ışık tutması hem de daha etkili farmakolojik ve fiziksel tedaviler geliştirilmesine katkı sağlaması umulmaktadır.

Mekanik etkenlerin, insan biyolojisi üzerindeki etkileri ve bu etkilerin ne yolla gerçekleştiğinin daha iyi anlaşılması sayesinde, normal fizyolojik süreçler ve hastalıklara yol açan patolojik süreçlerin aydınlatılması ve hastalıklara daha etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlanması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wang JHC, Thampatty BP. An introductory review of cell mechanobiology. *Biomechan Model Mechanobiol* 2006;5:1-16.
2. Wang JHC, Li B. Mechanics rules cell biology. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology* 2010;2:16.
3. Lim TC, Bershadsky A, Sheetz PM. Mechanobiology. *J R Soc Interface* 2010 Jun 6;7 Suppl 3:S291-3.
4. Van der Meulen MCH, Huiskes R. Why mechanobiology? A survey article. *Journal of Biomechanics* 2002;35:401-14.
5. Huselstein C, Netter P, Isla N, et al. Mechanobiology, chondrocyte and cartilage. *Bio-Medical Materials and Engineering* 2008;18:213-20.
6. Wang JH, Thampatty BP. Mechanobiology of adult and stem cells. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008;271:301-46.
7. Jacobs CR, Temiyasathit S, Castillo AB. Osteocyte mechanobiology and pericellular mechanics. *Annu Rev Biomed Eng* 2010;12:369-400.
8. Zhu C, Bao G, Wang N. Cell mechanics: Mechanical response, cell adhesion and molecular deformation. *Annu Rev Biomed Eng* 2000;2:189-226.
9. Chen JH, Liu C, You L, Simmons CA. Bony up on Wolff's Law: mechanical regulation of the cells that make and maintain bone. *Journal of Biomechanics* 2010;43:108-18.
10. Knoth Tate ML. Top down and bottom up engineering of bone. *Journal of Biomechanics* 2011;44:304-12.
11. McCullen SD, Haslauer CM, Lobo EG. Musculoskeletal mechanobiology: Interpretation by external force and engineered substratum. *Journal of Biomechanics* 2010;43:119-27.
12. Lee JH, Kisiday J, Grodzinsky AJ. Tissue-engineered versus native cartilage: linkage between cellular mechano-transduction and biomechanical properties. In: Bock G, Groode J (Eds): *Tissue Engineering of Cartilage and Bone*. Wiley, Chichester (Novartis Foundation Symposium 249), 2003, pp 52-69.
13. Chen CT, Bhargava M, Lin PM, Torzilli PA. Time, stress and location dependent chondrocyte death and collagen damage in cyclically loaded articular cartilage. *Journal of Orthopaedic Research* 2003;21:888-98.
14. Mow VC, Sugalski MT. Physiology of synovial joints and articular cartilage. In: Gonzales Eg, Myers SJ, Edelman JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds): *Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*. 3rd ed. Butterworth-Heinemann, Woburn, 2001, pp 133-68.
15. Wong M, Carter DR. Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective. *Bone* 2003;33:1-13.
16. Hunziker EB, Quinn TM, Hauselmann HJ. Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002; 10:564-72.
17. Dieppe P. Developments in osteoarthritis. *Rheumatology* 2011;50:245-7.
18. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. The etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:531-9.
19. Buckwalter JA, Martin JA, Brown TD. Perspectives on chondrocyte mechanobiology and osteoarthritis. *Biorheology* 2006, 43:603-9.
20. Agarwal S, Deschner J, Long P, et al. Role of NF- κ B transcription factors in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical signals. *Arthritis Rheum* 2004;56(11):3541-8.