

Dr. Öğr. Üyesi Hilal NAKKAŞ<sup>1</sup>  
Prof. Dr. Ahmet Çevik TUFAN<sup>1</sup>

**GİRİŞ**

Kıkırdak Dokunun Hücreleri  
Kıkırdak Dokunun Matriksi  
Kıkırdak Dokunun Fibröz Matriksi  
Kıkırdak Dokunun Amorf Matriksi  
Kıkırdak Doku Tipleri  
Hiyalin Kıkırdak  
Elastik Kıkırdak  
Fibröz Kıkırdak

Kıkırdak Dokunun Oluşması Ve Gelişmesi  
Embriyoda Kondrojeniz  
Kıkırdak Dokunun Histolojik Gelişmesi (Histogenez)  
Kıkırdak Dokunun Dejenerasyonu

**KLİNİK İLİŞKİ**

Kıkırdak Dokunun Tamiri

**KAYNAKLAR****GİRİŞ**

Özelleşmiş bağ doku çeşitlerinden birisi olan kıkırdak doku, tipik bağ dokuya benzer şekilde hücreler ile lifler ve amorf maddenin meydana getirdiği hücreler arası matriksten oluşan avasküler bir dokudur. Genç hücrelerine kondroblast adı verilirken olgun hücreleri kondrosit (Gr. chondro: kıkırdak+kytos:hücre) olarak isimlendirilmektedir. Kıkırdağın hücreler arası matriksi sıkıdır ancak fonksiyonel gerilimleri kalıcı şekil bozukluğu oluşturmaksızın karşılayabilecek kadar da esnek oluşu dokuya dirençlilik özelliği kazandırmaktadır. Gerilime dirençli kollajen lif ağları ve yüksek oranda hidrate olmuş proteoglikanlar gibi iki farklı sınıfa ait yapısal moleküller arasındaki ilişkiler dokunun biyofiziksel özelliklerini sağlar. Bu birliktelik kıkırdağı, özellikle sinoviyal eklemler gibi hareket noktalarında ağırlığa karşı adapte duruma getirir; düzgün yüzeyli, dirençli ve esnek oluşu eklemlerde oluşan darbeleri emmesini sağlar ve kaygan yüzeyleri ile kemik hareketlerini kolaylaştırır. Kıkırdak aynı zamanda doğum öncesi ve sonra-

sı dönemlerde uzun kemiklerin gelişmeleri ve büyümelerinde taslak görevi görerek önemli rol üstlenmektedir.

Tipik bağ dokunun aksine kıkırdağta hiç damar ağı bulunmadığından doku hücrelerinin yaşamlarını sürdürebilmeleri için hücreler arası matriksin yapısı çok önemlidir. Tip II kollajen liflerden glikozaminoglikanlara (GAGlar) kadar değişen oranlardaki içeriği çevre bağ dokudaki kan damarlarından veya eklem boşluğundaki sinoviyal sıvıdan kıkırdak içerisindeki hücrelere madde geçişine izin verir ki bu difüzyon dokunun canlılığını devam ettirmesini sağlar. Kıkırdak dokuda kan damarlarının yanı sıra lenf damarları ve sinirler de bulunmaz .

Gelişmekte olan kıkırdağın çevresindeki mezänşimal hücreler fibroblastlara farklılaşırlar. Bu hücreler, düzensiz sıkı bağ dokusu yapısında olan ve hücreler arası matriksi adeta bir organ kapsülü gibi saran **perikondriyum** meydana getirirler. Kıkırdağın büyümesinden, beslenmesinden ve devamlılığından sorumlu olan perikondriyum da-

<sup>1</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD

## KIKIRDAK DOKUNUN TAMİRİ

Kıkırdak dokusu oldukça sınırlı yenilenme (rejenasyon) kapasitesine sahiptir. Bunun başlıca nedenleri arasında kıkırdak dokusunun avasküler bir doku olması, olgun kondrositlerin proliferasyon gücünün düşük olması ve kondrositlerin matriks içerisinde hareketsiz olması sayılabilir. Hasar gören kıkırdak dokusunda tamir gerçekleşebilmesi için hasarlı bölgede perikondrium dokusunun varlığına ihtiyaç vardır. Bu durumda perikondriumun hücresel tabakasında yer alan kondrojenik prekürsör hücrelerin uyarılması ve önce kondroblastlara farklılaşmaları, ardından yeni matriks sentezi ve sonuçta kondrositlere farklılaşmaları süreçleri ardışık olarak gerçekleşebilir. Her şeye rağmen kıkırdak dokuda tamir kapasitesi oldukça sınırlı olup, hasarlı bölge genellikle bağ doku ile kaplanır.

Moleküler düzeyde incelendiğinde kıkırdak tamir sürecinin fibröz skar dokusunda yoğun olarak gözlenen tip I kollajen sentezi (kıkırdağı çevreleyen bağ doku fibroblastları kaynaklı) ile tip II kollajen gibi kıkırdak spesifik kollajenlerin (yeni farklılaşan kondroblastlar kaynaklı) sentezi arasında bir denge bulma süreci olduğu sonucuna varılabilir. Dolayısıyla erişkinde, hasarlı kıkırdak bölgesinde gözlenen bu bağ doku içerisinde yeni kan damarları oluşumu sonucunda sıklıkla hasarlı kıkırdak bölgesinde kalsifikasyon ve kemikleşme gözlenir. Daha önce de belirtildiği üzere hiyalin kıkırdakta kalsifikasyon ve kemikleşme endokondral kemikleşme mekanizması sürecinde gözlenen fizyolojik bir olgudur. Bunun yanı sıra yaşlanma hiyalin kıkırdakta kalsifikasyona yol açar. Kalsifiye kıkırdak matriksinin ortadan kaldırılmasını takiben yeni kemik dokusu oluşumu gerçekleşir.

Son dönemde bazı araştırmacılar, kalsifiye kıkırdak matriksinin rezorpsiyonundan sorumlu olduğu düşünülen ve kondroblast adı verilen hücreleri tanımlamışlardır. Bu hücreler kemik dokuda benzer görev alan osteoklastlara benzetilmektedir. Bu hücrelerin yeni gelişen kan damarları duvarında yer alan (perivasküler) prekürsör hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abou-Samra AB, Juppner H, Force T, Freeman MW, Kong XF: Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:2732-6, 1992.
- Amling M, Neff L, Tanaka S, Inoue D, Kuida K: Bcl-2 lies downstream of parathyroid hormone-related peptide in a signaling pathway that regulates chondrocyte maturation during skeletal development. *J Cell Biol* 136:205-13, 1997.
- Ballock RT, Reddi AH: Thyroxine is the serum factor that regulates morphogenesis of columnar cartilage from isolated chondrocytes in chemically defined medium. *J Cell Biol* 126:1311-8, 1994.
- Cserjesi P: A basic helix-loop-helix protein that prefigures skeletal formation during Mouse embryogenesis. *Development* 121: 1099-110, 1995.
- DeLise AM, Fischer L, Tuan RS: Cellular interactions and signaling in cartilage development. *J Osteoarthritis Cartilage* 8:309-34, 2000.
- Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P: Fibroblast growth factor receptor-3 is a negative regulator of bone growth. *Cell* 84: 911-21, 1996.
- Eşrefoğlu, Mukaddes. Genel Histoloji, 2. Baskı, Bölüm 5, İstanbul Tıp Kitabevi, 2016
- Gartner, Leslie P., *Textbook of Histology*, 4th Edt, Chapter 7, Elsevier, 2016
- Gilbert SF: *Developmental Biology*. 6th ed. Sunderland, MA, Sinauer, 2001.
- Goodrich LV, Johnson RL, Milenkovic L, McMahon JA, Scott MP: Conservation of the hedgehog/patched signaling pathway from flies to mice: induction of a mouse patched gene by Hedgehog. *Genes Dev* 10:301-12, 1996.
- Hall BK, Miyake T: Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. *Int J Dev Biol* 39:881-93, 1995.
- Hall BK, Miyake T: All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development. *Bioessays* 22:138-47, 2000.
- Hickok NJ, Haas AR, Tuan RS: Regulation of chondrocyte differentiation and maturation. *Microsc Res Tech* 43:174-90, 1998.
- Iida-Klein A, Varlotta V, Hahn TJ: Protein kinase C activity in UMR-106-01 cells: effects of parathyroid hormone and insulin. *J Bone Miner Res* 4:767-74, 1989.
- Kaplan SL, Grunbach MM: Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 785-9, 1990.
- Kierszenbaum, Abraham L. – Tres, Laura L., *Histology and Cell Biology-An Introduction to Pathology*, 3rd Edt, pages:128-132, Elsevier saunders, 2012
- Lee K, Deeds JD, Segre GV: Expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor messenger ribonucleic acids during fetal development of rats. *Endocrinology* 136:453-63, 1995.

- Mescher, Anthony L., McGrawHill Education. Junqueira's Basic Histology, Text and Atlas, 14th Edt, Chapter 7, 2016.
- Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 5th ed. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, 1993.
- Nakayama K, Negishi I, Kuida K, Sawa H, Loh DY: Targeted disruption of Bcl-2 alpha beta in mice: occurrence of gray hair, polycystic kidney disease, and lymphocytopenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:3700-4, 1994.
- Oberlender SA, Tuan RS: Expression and functional involvement of N-cadherin in embryonic limb chondrogenesis. *Development* 120:177-87, 1994.
- Oberlender SA, Tuan RS : Spatiotemporal profile of N-cadherin expression in the developing limb mesenchyme. *Cell Adhes Commun* 2:521-37, 1994.
- O'Keefe RJ, Crabb ID, Puzas JE, Rosier RN: Effects of transforming growth factor-beta 1 and fibroblast growth factor on DNA synthesis in growth plate chondrocytes are enhanced by insulinlike growth factor-I. *J Orthop Res* 12:299-310, 1994.
- Rosier RN, O'Keefe RJ, Crabb ID, Puzas JE: Transforming growth factor beta: an autocrine regulator of chondrocytes. *Connect Tissue Res* 20:295-301, 1989.
- Ross, Michael H., Wojciech Pawlina, Lippincott Williams & Wilkins, Histology A text and Atlas, 7th Edt, Chapter 7, 2016.
- San Antonio JD, Tuan RS: Chondrogenesis of limb bud mesenchyme in vitro: stimulation by cations. *Dev Biol* 115:313-24, 1986.
- Sedlak TW, Oltvai ZN, Yang E, Wang K, Boise LH: Multiple Bcl-2 family members demonstrate selective dimerizations with Bax. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:7834-8, 1995.
- Tavella S, Raffo P, Tacchetti C, Cancedda R, Castagnola P: N-CAM and N-cadherin expression during in vitro chondrogenesis. *Exp Cell Res* 215:354-62, 1994.
- Tufan AC, Tuan RS: Wnt regulation of limb mesenchymal chondrogenesis is accompanied by altered N-cadherin-related functions. *FASEB J* 15:1436-8, 2001.
- Vaux DL, Cory S, Adams JM: Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 335:440-2, 1988.
- Wallen-Ohman M, Lonnbro P, Schon A, Borrebaeck CA: Antibody-induced apoptosis in a human leukemia cell line is energy dependent: thermochemical analysis of cellular metabolism. *Cancer Lett* 75:103-9, 1993.
- Webster MK, Donoghue DJ: Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor-3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *EMBO J* 15:520-7, 1996.
- Wright E, Hargrave MR, Christiansen J, Cooper L, Kun J: The Sry-related gene Sox9 is expressed during chondrogenesis in mouse embryos. *Nat Genet* 9:15-20, 1995.
- Yang A, Schweitzer R, Sun D, Kaghad M, Walker N: p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 398:714-8, 1999.