

BÖLÜM 5

İNFRAPATELLAR YAĞ YASTIĞI VE DİZ EKLEMİ OSTEOARTRİTİ

Sercan ÇAPKIN¹

GİRİŞ

Osteoartrit, en sık görülen kronik dejeneratif eklem hastalığı olup genellikle diz ekleminde ve kadınlarda daha sık görülür (1). Diz eklemine; kıkırdak hasarı, subkondral skleroz ve osteofit oluşumuna neden olarak özellikle yaşlı popülasyonda ağrı ve fonksiyon kaybına yol açar (2). Dünya çapında yaklaşık 303 milyon kişinin etkilendiği tahmin edilmekle birlikte, 60 yaşın üzerindeki çoğu insanda osteoartrit kanıtı mevcuttur. Dahası nüfusun %80'inde radyografik olarak osteoartrit kanıtı mevcut olduğu halde, ancak %25'inde semptomatik osteoartrit meydana geldiği tahmin edilmektedir (3). Küresel Hastalık Yüku çalışmalarına göre, diz eklemi osteoartriti prevalansı yaş ile birlikte artmakta ve radyografik diz osteoartriti semptomatik diz osteoartritine kıyasla daha sık tespit edilmektedir (1-4). Popülasyona dayalı çalışmalar; diz osteoartriti global prevalansının 15 yaş üstü bireylerde %16, 40 yaş üstü bireylerde %22.9 olduğunu göstermiştir (1). Dahası, artan ortalama yaşam beklentisi ve obez popülasyon nedeniyle prevalansının önümüzdeki yıllarda önemli ölçüde artması beklenmektedir. Ancak bu kadar yaygın görülen diz osteoartritinin patogenezi halen daha tam olarak anlaşılamamıştır (3).

Osteoartrit etkilenen dokuların metabolik, yapısal, biyokimyasal ve fonksiyonel değişikliklere uğradığı multifaktöriyel bir hastalıktır (5). Kondrositlerin, proteoglikanlar ve kollajenler gibi hücre dışı matriksin sentezi ve yıkımı arasındaki dengeyi sağlayamamasının sonucu olarak meydana geldiği genel kabul görür. Dengenin bozulması sonucu açığa çıkan inflamatuvar mediyatörler, sinovyum ve eklem kapsülünün inflamasyonuna yol açarak osteoartrit gelişimini tetikler (6). Ancak bu bileşenlerin sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliği hangi faktörlerin ve süreçlerin başlattığı ise halen belirsizliğini korumaktadır.

¹ Doç. Dr., Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD., sercancapkn@gmail.com,

Patellanın altında yer alan '*infrapatellar yağ yastığı (İPYY)*' olarak da adlandırılan yağ dokusunun; kıkırdak, subkondral kemik ve sinovyal membran gibi diğer eklem çevresi dokularla etkileşime girerek diz eklemi osteoartriti gelişiminde önemli rol oynadığı son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (7,8). Özellikle İPYY'den salınan inflamatuvar mediatörlerin lokal inflamasyonu tetikleyerek diz eklemi osteoartritine yol açtığına dair yeni kanıtlar mevcuttur (9,10). Bununla birlikte; İPYY içerisindeki mezenkimal kök hücrelerinin bolluğu, bu hücrelerin kök hücre tedavisinde kullanımını da gündeme getirmektedir. Kemik iliği ve yağ dokusu gibi diğer kök hücre kaynaklarına kıyasla kolay erişilebilir olması ve benzer büyüme potansiyeline sahip olmasından dolayı son zamanlarda rejeneratif tıp çalışmalarında oldukça popüler hale gelmiştir (11).

İPYY, diz eklemine hem biyomekanik hem de endokrinolojik olarak büyük önem taşıyan intrakapsüler ancak ekstrasinovyal bir yapıdır (12). İPYY'den üretilen sitokinler, adipokinler ve mezenkimal kök hücreleri eklem kıkırdağı üzerinde hem koruyucu hem de zararlı etkiler gösterir (13). Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin (IL)-6 gibi katabolik ve pro-inflamatuvar sitokinler kronik osteoartrit hastalarında İPYY tarafından salgılanır ve osteoartritin ilerlemesine katkıda bulunur (2). Bununla birlikte İPYY'de eklem kıkırdağı rejenerasyonunda önemli rol alan mezenkimal kök hücreleri de bol miktarda bulunur. Bir başka deyişle İPYY, eklem kıkırdağı için hem katabolik hem de anabolik süreçlerde görev alarak osteoartritin patogenezinde rol alır (14). Bu makalede; diz eklemi osteoartriti patogenezinde önemli bir rolü olan ve içerisindeki mezenkimal kök hücreleri sayesinde eklem kıkırdağı hasarının tedavisinde kullanılabilmesi muhtemel olan İPYY'nin fonksiyonu, anatomisi ve hücresel bileşimi güncel literatür eşliğinde detaylı bir şekilde incelenmiştir.

1. İPYY ANATOMİSİ

İlk kez 1904 yılında Albert Hoffa tarafından tariflenen ve *Hoffa yağ yastığı (Corpus adiposum infrapatellare)* olarak da adlandırılan İPYY; sinovyum ve eklem kapsülü arasında yer alan, fibröz yağ dokusundan oluşan, ekstrasinovyal ama eklem içi bir yapıdır (15). Patellanın alt kenarı, ligamentum mukozum ile femurun interkondiler çentigi, tibianın periostu ve her iki menisküsün ön boynuzu ile bağlantı halindedir (16). Son zamanlarda yapılan anatomik bir çalışmada, kuadriseps kası ile de bağlantıları olduğu keşfedilmiştir (17).

İPYY, sinovyumla sürekli temas halinde olmasına rağmen ekstrasinovyal yerleşimlidir (18). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, İPYY ile sinovyum ve eklem kapsülünün kapsamlı bir ilişki halinde olduğunu açığa çıkarmıştır (7).

Dahası Macchi ve ark., İPYY ve sinovyumun birbiriyle basitçe iletişim kuran iki farklı yapı yerine tek bir anatomik-fonksiyonel birim olarak görülmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (19). Sinovyum ve İPYY arasındaki yakın anatomik ilişki, eklem içindeki moleküler ve hücresel ortamı düzenlemeye yardımcı olan büyüme faktörleri ile sitokinlerin salınmasında önemli rol oynar.

İPYY, çoğunlukla tip 1 ve tip 3 kollajenden oluşan fibröz doku içerisine gömülü beyaz lobüle adipositlerden oluşur (7,8). Enerji sağlayan diğer iç organ ve/veya depo yağ dokusunun aksine yapısal ve mekanik olarak koruyucu özelliği olan yağ dokusundan oluşur (14). Bu nedenle beslenme dalgalanmalarına önemli ölçüde daha az maruz kalır (8). Ayrıca İPYY'deki adipositler, deri altı yağ dokusundan önemli ölçüde daha küçük bir hücre hacmine sahiptir (4). İPYY'nin ortalama hacmi; kadınlarda 29.7 cm^3 , erkeklerde 21 cm^3 'dür ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif korelasyon gösterir (20,21).

İPYY; çevresindeki sinovyal membrandan zengin bir vasküler besleme alır ve böylece ön çapraz bağ ile diğer eklem içi yapıların beslenmesine katkıda bulunur (22). Ayrıca zengin vasküler ağı sayesinde patellanın alt kutbunun ve patellar tendonun beslenmesine de katkıda bulunur. Dolayısıyla, total diz artroplastisi (TDA) esnasında İPYY'nin total eksizyonu ilerleyen dönemlerde patellar tendonda iskemik kontraktüre yol açarak patellar tendonun kışalmasına neden olabilir (23,24). İPYY'nin çevresinin vaskülarizasyonu oldukça iyi iken, merkezinin vaskülarizasyonu zayıftır. Primer kan desteği sinovyal membran tarafından sağlansa da, vertikal olarak seyreden medial ve lateral geniküler arterlerden gelen iki ya da üç horizontal arterin anastomozu ile oluşan damar ağı tarafından da beslenir (25).

İPYY'nin majör inervasyonu tibial sinirin posterior artiküler dalları tarafından sağlanır (26,27). Ancak diz eklemi inervasyonunu tanımlayan detaylı bir çalışmada, farklı bölgelerinin birçok farklı sinir dalı tarafından inerve edildiği gösterilmiştir. Anteromedial kısmı; safen, tibial ve obturator sinirin dalları ve vastus medialis siniri tarafından inerve edilirken, anterolateral kısmı; tibial, rekürren peroneal ve ortak peroneal sinirin dalları ve vastus lateralis siniri tarafından inerve edilir (28). Özellikle dorsal kısmı, S100 ve substans P (SP) pozitif sinir uçları tarafından yüksek yoğunlukta duyuşal inervasyona sahiptir. Ön diz ağrısının muhtemel kaynağının bu zengin inervasyon ağı sayesinde olduğu düşünülmektedir (29). SP pozitif sinir lifleri, İPYY'deki tüm sinir liflerinin yaklaşık dörtte birini oluşturur. Genel olarak, İPYY'deki sinir uçlarından salınan SP maddesi sadece ağrının ortaya çıkmasından sorumlu olmayıp, aynı zamanda çeşitli hücre tipleri tarafından IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açarak inflamasyonun başlamasına da katkıda bulunur (30,31). Böyle bir

nörojenik inflamasyon; vazodilatasyona ya da vasküler geçirgenlikte artışa, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna, immün hücrelerin ve lökositlerin kemotaksisine neden olur (30,31). Ayrıca İPYY'deki duyuşal sinir liflerinden, vazodilatör bir etkiye sahip olan ve potansiyel olarak sinovyal hipertrofiye ve/veya sinovite yol açan kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) adlı başka bir nöropeptid daha salgılanır (32). Dahası İPYY SP pozitif duyuşal sinir liflerine ek olarak, etkilerini esas olarak periferik nörotransmitter nörepinefrin yolu ile gerçekleştiren tirozin hidroksilaz pozitif sempatik sinir liflerini de içerir (33).

2. İPYY FONKSİYONU

Diz ekleminde İPYY'nin fonksiyonu uzun süredir tartışılmakta ancak literatürde bir fikir birliği bulunmamaktadır. Diz ekleminde ölü boşluğu doldurması, sinovyal sıvı salgılaması, eklemin yağlanması sağlanması ve şok emilimi sağlanması belli başlı fonksiyonları arasında sayılabilir (34). İPYY'nin arka kısmı sinoviyuma yapışarak eklem aralığında boşluk doldurucu ve stabilize edici bir görev üstlenir. Diz eklem hareketleri esnasında patellayı stabilize ederek femur, tibia ve patella arasındaki eklem içi boşluğu doldurur ve böylelikle mekanik hasarı önler (35). Terminal diz fleksiyon ve ekstansiyonunda artan basınç ile patellaya stabilize sağlar. Ayrıca patellar tendonun alt kısmı ve tibia platonun anterioru arasında şok emici bir yastık görevi görür (36). Ancak zengin arteriyel beslenme ve duyuşal inervasyonu nedeniyle İPYY'nin daha spesifik bir işlevi olabileceği ileri sürülmüştür (24,33,34). İlginç bir şekilde, İPYY sadece şiddetli malnütrisyonunda metabolize olur, bu da basitçe bir enerji deposundan başka bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir (37). Yapılan histolojik bir çalışma; İPYY'nin diz eklem hareketleri esnasında bir basınç emici olarak görev aldığı ve içerisindeki nispeten yüksek sinir yoğunluğu nedeniyle bir mekanoreseptör/proprioseptör rolü üstlendiği önerisine yol açmıştır (38).

Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda, İPYY'nin diz eklemi osteoartriti ile ilişkili inflamatuvar süreçlerde önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir (39). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, diz eklemi osteoartriti hastalarının İPYY'sinde; artmış lenfositik infiltrasyon, artmış vaskülarizasyon ve interlobüller septa kalınlığında artış saptanmıştır (7). Ayrıca İPYY'nin büyük ölçüde yağ dokusu içerdiği göz önüne alındığında, aynı zamanda leptin ve adiponektin gibi adipokinleri salgılayarak bir endokrin fonksiyona sahip olabileceği fikri öne sürülmüştür (29,33). İPYY eklem içi bir yapı olduğundan inflamatuvar sitokinleri ve adipokinleri doğrudan diz eklemine salgılayacak konumdadır. Bu kanıtlar İPYY'nin diz eklemi osteoartriti patogeneğinde yer aldığını gösterse de, kesin mekanizması belirsizliğini korumaktadır (38).

3. İPYY, OBEZİTE VE DİZ EKLEMİ OSTEOARTRİTİ

Obezite ve kronik diz eklemi osteoartriti arasında bir ilişki olduğu bilinmesine rağmen, bu ilişkinin yalnızca obezitenin eklem kıkırdağı üzerindeki mekanik etkisine bağlamak doğru bir fikir değildir. Çünkü obez hastalarda, el gibi yük taşımayan eklemlerde de osteoartritin sık görülmesi bu sürecin yalnızca mekanik yüklenmeye bağlanamayacağını gündeme getirmiştir. Böylelikle obezitenin metabolik etkilerinin diz eklemi osteoartriti gelişiminde önemli olduğuna dair çalışmalar giderek yaygınlaşmıştır (11,18,39).

Obezite; kronik hafif şiddetli bir inflamatuvar süreç olarak kabul edilir (40,41). Serum C-reaktif protein ve fibrinojen seviyelerinin VKİ ile korele olarak arttığı gösterilmiştir (42). Benzer şekilde, osteoartrit patogenezinde hücresel düzeyde önemli rolü olan; IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , monositik kemotaktik protein (MCP-1), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β 1) ve indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ve mediyatörlerin düzeyleri de obezitede artmaktadır (41).

Geçmişte sadece enerji kaynağı ve yağda eriyen vitaminler için depo görevi gördüğü düşünülen yağ dokusunun günümüzde parakrin, otokrin ve hatta endokrin özellikleri olan bir organ olduğu kanıtlanmıştır (43,44). Obezitenin kronik inflamatuvar bir durumu temsil ettiği göz önüne alındığında, kronik osteoartrit patogenezinde adipositlerin rolü kaçınılmazdır. Ayrıca İPYY'nin de büyük ölçüde yağ dokusundan oluştuğu göz önüne alındığında kronik osteoartrit patogenezinde İPYY'nin rolü daha iyi anlaşılabilir. İPYY'deki adipositler, lokal inflamatuvar yanıtı başlatabilen belirli pro-inflamatuvar sitokinleri salgılayabilme yeteneğine sahiptir (11,39,45,46). İPYY tarafından IL-1 β ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile adipositler tarafından eklem kıkırdağı yıkımına neden olan matris metalloproteazlarının (MMP) ekspresyonu artar (45-48). Ayrıca İPYY'deki adipositler tarafından leptin ve adiponektin gibi kıkırdak ve sinovyal metabolizma üzerinde önemli etkileri olan adipokinler sinovyal sıvıya salgılanır (49,50). Adipokinlerin obez hastalarda inflamasyon ve osteoartrit patogenezindeki yeri son zamanlarda giderek önem kazanan bir konudur. Literatürde elliden fazla adipokin tanımlanmıştır. Adipokin düzeyleri genellikle VKİ ile korele olarak artar, ancak adiponektin VKİ ile ters bir korelasyon göstermektedir (41,51).

Leptin tanımlanan ilk adipokindir ve muhtemelen adiponektin ile birlikte en çok çalışılan adipokindir. Yapılan çalışmalarda, plazma leptin konsantrasyonunun hem sağlıklı gönüllülerde hem de kronik osteoartrit hastalarında VKİ ile pozitif

korele olduğu bulunmuştur. İlginç bir şekilde, leptinin sinovyal konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 3-11 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle kırıkta hemostazında lokal leptinin sistemik leptine göre daha belirgin bir rol oynadığı fikri ortaya çıkmıştır (51). Leptin; anabolik faktörleri azaltarak, MMP'ların üretimini arttırarak ve eklem kırıkta yıkımından sorumlu sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ve MCP-1 gibi) üretimini uyararak kırıkta üzerinde katabolik etkiler gösterir (52). Bununla birlikte, leptinin kırıkta metabolizması üzerinde anabolik etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Leptinin, insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve TGF- β gibi hormonların üretimini indüklediği ve böylece kondrosit proliferasyonu ile proteoglikan ve kollajen sentezinin arttığı tespit edilmiştir (53,54). Leptin, interferon (IF) salınımı ve NO üretimi yoluyla bağışıklık hücrelerinin özellikle de M1 makrofajların (pro-inflamatuvar makrofajlar) aktivasyonunu kolaylaştırır (55). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise, zayıf hastaların obez hastalara kıyasla İPYY'deki M1 makrofaj sayısında herhangi bir fark olmadığı aksine M2 makrofaj (anti-inflamatuvar makrofaj) sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur (55,56).

Adiponektin seviyesi artmış VKİ ile azalmakta ve leptin/adiponektin oranı artmaktadır. Ancak adiponektinin osteoartrit hücrel mekanizmasında koruyucu ya da tetikleyici bir rolü mü olduğu konusunda fikir birliği yoktur (57). Bazı araştırmacılar adiponektinin osteoartrit moleküler sürecinde pro-inflamatuvar bir aracı olduğunu düşünürken, diğerleri bunun tersi görüşü savunmaktadır (58,59). Bu bağlamda, osteoartrit başlaması ve ilerlemesinde adiponektinin hem katabolik hem de anabolik etkileri olduğu görülmektedir (57). Metabolik sendromda adiponektinin anti-inflamatuvar bir rolü olduğu düşünülmekle birlikte, yüksek düzeylerinin osteoartrit şiddeti ve sinovyal inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). Osteoartritli hastalarda sağlam gönüllülere kıyasla adiponektin seviyesinin arttığı bulunmuştur (61,62). Ancak adiponektin seviyesi ile radyografik hastalık şiddeti arasında ters bir korelasyon saptandığı da bildirilmiştir (63). Ayrıca, artmış leptin/adiponektin oranının diz osteoartritinde ağrı şiddeti ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (64,65).

Literatürde adipokinler ve osteoartrit ilişkisinin incelendiği birçok çalışma mevcut olmasına rağmen, adiponektin ve leptinin osteoartrit patogeneziindeki rolünün pro-inflamatuvar mı yoksa anti-inflamatuvar mı olduğu konusu halen tartışmalıdır. Obezite ile osteoartrit gelişimi ve progresyonu arasındaki ilişkiyi; biyomekanik, metabolik ve inflamatuvar değişikliklerin ortak sonucu olduğunu düşünmek güncel veriler ışığında daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

4. İPYY VE EKLEM KIKIRDAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

4.1. Anatomik İlişki

İPYY eklem kıkırdağı ile yakın ilişki halindedir. Sağlıklı bireylerde İPYY hacmi kilo ve boy ile artar (56,66). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, İPYY maksimal alanının tibianın kıkırdak hacmi ile pozitif olarak ilişkili olduğunu ortaya çıkarmış ve azalmış hacim kıkırdak kaybı ile ilişkili olarak bulunmuştur (66,67). Kronik diz osteoartriti hastalarında da İPYY hacmi tibial ve patellar kıkırdak hacmi ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (68). Bu özellikler İPYY'nin eklem kıkırdağı için mekanik olarak koruyucu bir rol üstlendiğini düşündürmektedir.

4.2. Hücresel İlişki

Hücresel düzeyde kıkırdak yıkımının başlaması için; kıkırdak matriksi ve sub-kondral kemiğin hemostazını bozan lokal pro-inflamatuvar bir ortam gereklidir. Eklem kapsülü ve sinovyumun bu ortamın oluşmasına katkısı uzun yıllardır bilinmesine rağmen, İPYY'nin bu ortamın oluşmasına katkısı son zamanlarda yapılan çalışmalarla açığa çıkarılmıştır (69). Lenfositler, monositler ve granüositler gibi bağışıklık sistemi hücreleri sistemik dolaşımdan kan damarları aracılığıyla İPYY'ye geçer ve İPYY'de yer alan makrofajlar, adipositler ve fibroblastlar ile etkileşime girer (70). Bu hücresel etkileşim İPYY'nin sekreteruar profilini değiştirir ve eklem kıkırdağı yıkımında önemli rol alan IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ve adipokinlerin salınımını başlatarak inflamatuvar ortamın oluşmasına katkıda bulunur (18). İPYY'nin tetiklediği bu inflamatuvar süreç kondrositler tarafından üretilen pro-inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8) ve MMP gibi katabolik enzimler ile ağırlaşır (18). Ayrıca kondrositlerden, NO ve prostaglandin E2 (PGE2) üretilir (18). NO; kondrositlerin proteoglikan ve kollajen sentezini azaltırken, apoptozisini hızlandırır (71). PGE2 ise kronik osteoartrit patogenezisinde önemli rol alan IL-1, IL-6 ve lökemi inhibitör faktör gibi pro-inflamatuvar sitokinler için bir uyarıcı görevi görür (72). Bir başka deyişle; bir kez aktive olan İPYY, kıkırdak yıkımını sürdürmek ve kıkırdak onarım mekanizmalarını baskılamak için sinerjik olarak hareket eden pro-inflamatuvar sitokinler ve katabolik moleküller üretir. Ardından İPYY'den gelen sinyaller ile tehdit edilen kondrositler, kronik osteoartritin gelişimi ve ilerlemesi sırasında inflamasyonu arttıran ve doku hasarına neden olan başka pro-inflamatuvar sitokinler üretir. Böylelikle kıkırdak yıkım süreci başlamış olur (69).

4.3. İPYY'den Üretilen Adipokinler ve Kıkırdak Arasındaki İlişki

İPYY adipositleri tarafından sinovyal sıvıya bol miktarda adipokin salgılanır ve bu adipokinler kondrositler üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkiler gösterir (8). Adiponektin ve leptin başta olmak üzere bol miktarda adipokinin kontrol hastalarına göre diz eklemi osteoartriti hastalarının İPYY'sinden aktif olarak üretildiği tespit edilmiştir (73).

Adiponektin ekspresyonu, diz eklemi osteoartriti hastalarının kıkırdağında artan katabolik PGE2 ve MMP-13 seviyeleri ile ilişkili olarak bulunmuştur (62). Ayrıca yapılan bir in vitro çalışmada, adiponektinin kondrositler tarafından IL-6, CCL/MMP-1 ve NO salınımını indükleyebildiği gösterilmiştir (74). Bununla birlikte adiponektin; IL-1 β ile indüklenen MMP-13'ün inhibisyonu ve metalloproteinaz doku inhibitörünün (TIMP-2) yukarı regülasyonu yoluyla osteoartritik kıkırdak üzerindeki anti-inflamatuar etkilerle de ilişkili olduğu bulunmuştur (75). Son zamanlarda yapılan bir meta analizde; adiponektinin osteoartrit üzerindeki pro- ve anti-inflamatuar etkileri için bu çelişkili sonuçlar özetlenmiş ve dolaşımdaki adiponektin düzeyinin osteoartrit hastalarında genellikle daha yüksek düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak elde edilen veriler, osteoartritin şiddeti ile adiponektin seviyeleri arasındaki potansiyel ilişkiyi tahmin etmek için yetersiz bulunmuştur (57).

İPYY tarafından aktif olarak salınan bir başka adipokin de leptin ve reseptörüdür. Sağlıklı hastalara kıyasla osteoartrit hastalarında ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir (76). Adiponektine benzer şekilde leptin de; osteoartrit hastalarının kıkırdağında MMP-3, MMP-13, pro- inflammatuar sitokinler ve NO ekspresyonunu artırır. Ayrıca lokal pro- inflammatuar ve katabolik ortamı teşvik etmek için bu moleküller ile sinerjik olarak çalışır (77,78). Yapılan bir çalışmada; leptin ekspresyonunun histolojik olarak kıkırdak hasarı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (49). Aynı çalışmada; leptinin osteofit oluşumuna katkıda bulunan TGF- β 1 ekspresyonunu da uyardığı bulunmuştur (49). Ancak ilginç bir şekilde, leptinin TGF- β 1'in yukarı regülasyonu yoluyla proteoglikan sentezini de desteklediği bulunmuştur (49) . Bu etkilerin yanı sıra leptinin kondrositler üzerinde anabolik etkileri olduğu da gösterilmiştir. Özellikle IGF-1'i aktive ederek tibial büyüme plağındaki kondrositlerin çoğalmasına ve farklılaşmasına katkısı tespit edilmiştir (79,80).

Adipokinlerin bu paradoksal etkileri, İPYY'nin eklem kıkırdağında meydana gelen hasar sonrası moleküler çevrede meydana gelen değişikliklere gösterdiği bir reaksiyon olarak açıklanabilir. Bu değişiklikler, normalde eklem kıkırdağı için koruyucu olarak görev alan İPYY adipokinlerinin pro-inflamatuar sinyalleşme

kaskadına yol açmasına neden olur (80). Bu inflamatuvar süreçte İPYY'de meydana gelen patofizyolojik değişiklikler ile işlevleri değişen adipokinlerin inflamatuvar süreçteki rolünü anlamak, kronik osteoartrit tedavisi için lokal immünomodülasyona yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yol açabilir (69).

4.4. İPYY'den Üretilen Mezenkimal Kök Hücreleri ve Kıkırdak Arasındaki İlişki

İPYY, kronik osteoartritin ilerlemesi aşamasında esas olarak anti-inflamatuvar etkiler gösteren zengin bir mezenkimal kök hücre kaynağı olarak hizmet eder. İnsan İPYY kaynaklı mezenkimal kök hücreleri, yağ dokusu ve kemik iliğinden izole edilen mezenkimal kök hücrelerinden daha yüksek bir kondrojenik farklılaşma potansiyeline sahiptir (81).

Yapılan deneysel bir çalışmada; son evre diz osteoartriti hastalarının İPYY'sinden elde edilen mezenkimal kök hücrelerinin, IL-1 β ile indüklenen osteoartritik sıgır kıkırdağında artan kollajen tip II ekspresyonu, azalmış NO üretimi ve azalmış MMP-1 ve MMP-13 ekspresyonu yoluyla kıkırdak üzerindeki katabolik etkileri inhibe edebildiğini bildirmiştir (82).

Kondroprotektif etkilerine ek olarak, osteoartrit hastalarında İPYY'den üretilen mezenkimal kök hücreleri dejeneratif kıkırdak değişikliklerine de katkıda bulunabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; osteoartrit hastalarının İPYY'sinden üretilen mezenkimal kök hücrelerinin, ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu yapılan sağlıklı hastalardan üretilen mezenkimal kök hücrelerine kıyasla daha fazla IL-6, TNF- α ve MMP-1 eksprese ettiği ve daha düşük TIMP-1 eksprese ettiği gözlemlenmiştir (46).

Özetle, eklem kıkırdağı ve İPYY arasındaki bu karmaşık ilişki diz eklemi osteoartriti patofizyolojisinde önemli rol oynar. Eklem inflamatuvar durumu ve lokal moleküler çevre iki komşu doku arasındaki etkileşimi belirler. İPYY, hem kıkırdağı mekanik olarak dış hasarlardan korur hem de İPYY kaynaklı mezenkimal kök hücreleri ile hücre düzeyde kıkırdağın korunmasında yardımcı olur.

5. İPYY VE KEMİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Subkondral kemikte meydana gelen skleroz osteoartritin klasik bir özelliğidir ve sıklıkla biyomekanik ve biyolojik faktörlerin ortak etkisiyle ortaya çıkar. Mekanik instabilite, subkondral kemik tabakasında neovaskülarizasyon ve inflamasyon dahil olmak üzere hücre ve moleküler bir yanıt oluşturur. İlerleyen aşamalarda skleroz ile birlikte subkondral kemik kistleri, kemik iliği lezyonları ve osteofitler oluşur. Bu süreçten etkilenen osteoblastlar; sklerotik kemiğin yeniden şekillenmesi için, yüksek düzeyde pro-inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri eksprese

eder (83). Bu aşamada İPYY'de bol miktarda bulunan makrofajlar mevcut sklerozu arttırabilir. Lokal fagositler, TGF- β gibi çok sayıda pro-inflamatuar mediatör üretirek subkondral sklerozu ve kemik yıkımını arttırır ve böylelikle osteoartritin progresyonuna katkıda bulunur (84).

İPYY'de lokalize makrofajların subkondral kemik üzerinde doğrudan etkilerini gösteren bir klinik çalışma olmamasına rağmen, farelerde yapılan deneysel çalışmalarda sinovyal makrofajların osteofit oluşumu ve fibrozisi desteklediği gösterilmiştir (85,86). Güncel kanıtlar; diz eklemi kronik osteoartritte İPYY'de ve sinovyumda klasik bir pro-inflamatuar fenotip olan M1 makrofajların, alternatif bir anti-inflamatuar fenotip olan M2 makrofajlara kıyasla daha baskın olduğunu göstermektedir (87). Bu veriler ışığında, İPYY ve sinovyumdan üretilen makrofajların subkondral kemikte skleroz gelişimini uyarabileceği söylenebilir.

5.1. İPYY'den üretilen Adipokinler ve Kemik Arasındaki İlişki

Yapılan çalışmalar, adipokinlerin osteoklastların inhibisyonu ve osteoblastların proliferasyonu ve mineralizasyonu yolu ile kemik oluşumunda çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir (88,89).

Adiponektin, Wnt/ β -katenin sinyali yolu ile insan kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasını uyarabilir ve osteokalsin, alkalin fosfataz gibi osteojenik belirteçleri indükleyebilir (90,91). Ayrıca adiponektin, APPL1-AMPK ve Wnt/ β -katenin sinyal yolları aracılığıyla osteoblastik proliferasyonu yukarı regüle ederken, osteoklastik farklılaşmayı aşağı regüle edebilir (92,93).

Leptin; osteoartrit hastalarının subkondral kemiğinden izole edilen osteoblastların proliferasyonunu teşvik ederek, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengeyi düzenler (94). Farelerde yapılan bir çalışmada leptinin, skleroz gelişimi sırasında gözlenen kondrosit hipertrofisi ve kemikleşme fenomenlerine aynı anda yol açtığı bulunmuştur (95). Ayrıca, kronik osteoartrit hastalarında serum leptin seviyeleri osteokalsin gibi kemik oluşum belirteçleri ekspresyonu ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (96).

Bir başka adiponektin olan visfatinin, insan osteoblast benzeri hücrelerin proliferasyonunu ve kollajen tip 1 sentezini uyararak kemik oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (97).

Tüm bunlar göz önüne alındığında, diz eklemindeki ana adipokin kaynağı olan İPYY ile subkondral skleroz arasında potansiyel bir ilişki olması muhtemel olup, bu ilişkinin kronik osteoartrit sürecinde önemli bir rol aldığı söylenebilir. Bu bağlamda, belirli adipokinleri lokal olarak antagonize etmek, kronik osteoartrit tedavisi için yeni bir potansiyel terapötik hedef olabilir.

6. İPYY VE MENİSKÜSLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

İPYY diz ekleminin anterior kompartmanında yer alır ve menisküslerin ön boynuzlarını mekanik stresten koruyarak şok absorpsiyon görevi üstlenir (98). İPYY'nin menisküsleri biyomekanik olarak korumalarının yanı sıra moleküler olarak da koruduklarını da gösteren çalışmalar mevcuttur. İzole menisküs kültürlerine kıyasla, menisküs ve sağlıklı İPYY'den oluşan bir ortak kültür sisteminde, menisküs dokusunun viskoelastik özelliklerine katkıda bulunan sülfatlanmış glikozaminoglikanların salınım oranları daha yüksek bulunmuştur (99). Bunun aksine, menisküs yaralanmasının İPYY'de pro-inflamatuar değişiklikleri tetiklediği bildirilmiştir (100). Bir başka deyişle; sağlıklı menisküslerde İPYY menisküsü hem moleküler hem de mekanik olarak korusa da, menisküslerdeki travmatik yaralanmalar İPYY'den pro-inflamatuar mediatörlerin salınımını arttırarak osteoartrit patogenezinde katkıda bulunabilir.

7. İPYY İLE LİGAMAN VE TENDONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

İPYY, patellar tendonun arkasında bulunur ve hareketler sırasında aşınma ve yıpranmaya karşı tendonu korur. Ayrıca, İPYY ile patellar tendon arasında damar anastomozları mevcut olup ortak bir damarlanma olduğu gösterilmiştir (101). Ön çapraz bağ yaralanması oluşturulan bir keçi modelinde; İPYY eksizyonunun bağ yaralanması olan bölgede dejeneratif, ödematöz ve fibrotik değişikliklere yol açtığı ancak İPYY sağlam olan modellerde bu değişikliklerin olmadığı bildirilmiştir (102). Son zamanlarda yapılan 50-80 yaş arası 961 hastanın MRG bulgularını içeren bir klinik çalışmada ise, maksimum İPYY alanı ile patellar tendon yapışma yeri anomalileri arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (103). Bu çalışmalar, İPYY'nin hem biyomekanik hem de moleküler olarak tendon ve ligamanlar üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Kronik osteoartrit ilerlemesinde İPYY ile bağlar ve tendonlar arasındaki anatomik ilişkiyi aydınlatan çalışmalar halen daha mevcut değildir. Ancak bu dokular arasındaki morfolojik ilişki ve osteoartrit progresyonu sırasında düzensiz eklem içi pro-inflamatuar mikroçevrenin varlığı dikkate alındığında, İPYY'deki yapısal değişiklikler bağ ve tendonların bütünlüğünü olumsuz etkileyebilir.

8. İPYY VE PERİFERİK SINIRLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çoğunlukla tibial sinirin posterior artiküler dalları tarafından inerve edilen İPYY, yoğun bir sinir lifi ağına sahiptir ve özellikle ağrıya duyarlıdır (30). SP maddesi ve CGRP sinir lifleri tarafından salgılanır ve kronik osteoartrit patogenezinde önemli rol alır. SP-pozitif sinir lifleri İPYY ve sinovyal dokularda bulunurken, CGRP-pozitif nöronlar kronik osteoartrit hastalarının İPYY'sindeki kılcal damarlar ve sinovyum içinde dağılır (29,104).

Duyusal sinir lifleri olarak da bilinen küçük boyutlu SP-pozitif sinir lifleri ve SP maddesi insan osteoartrit eklemlerinin İPYY'sinde bulunur (33). Pro-inflamatuar uyarılara ve ağrıya yanıt olarak; SP maddesinin çeşitli immün hücre tiplerinin kemotaksisine yol açtığı, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini başlattığı ve önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir (105,106). Bu pro-inflamatuar sitokinler, SP ve nörokinin-1 (NK-1) ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek NO salgılanmasını kolaylaştırır ve akson refleksi ile modüle edilmiş vazodilatasyonu kuvvetli bir şekilde teşvik eder. Bu da bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna ve İPYY'nin iskemi ve ödeme yol açar (107). Makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, SP-pozitif sinir liflerinin filizlenmesini teşvik ederek daha fazla SP maddesi salınmasına yol açar (29). Bu kısır döngü, İPYY'nin yapısal ve metabolik değişikliklerine ve artan bir SP maddesi üretimine yol açar. Böylelikle kronik osteoartrit gelişiminde, İPYY ve komşu dokularının ilerleyici inflamasyon ve bozulmasına katkıda bulunur (18).

Diz osteoartriti hastalarında CGRP'nin, İPYY'den sinovyuma kıyasla daha fazla eksprese edildiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu peptidin Kellgren-Lawrence diz osteoartriti derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (108). Kronik artritte ağrı ve inflamasyonu indükleyebilen CGRP ve reseptörleri, İPYY ve komşu sinovyumdan eksprese edilir. CGRP pozitif sinir lifleri İPYY içinde yer alır ve artrit indüksiyonunu takiben CGRP ekspresyonu yukarı doğru düzenlenir (32,108). İlginç bir şekilde; inflamasyona neden olmaktan büyük ölçüde sorumlu bir enzim olan COX-2 ekspresyonunun, kronik osteoartrit hastalarının İPYY'sinde CGRP ekspresyonunu düzenlediği bulunmuştur (108). COX-2'ye ek olarak; mikrozomal prostaglandin E sentaz (mPGES)-1 ve PGE-2 gibi pro-inflamatuar sinyal molekülleri de kronik osteoartrit hastalarının İPYY'sinde CGRP ekspresyonunu artırabilir. Bu sinovyal dokuda gözlenmeyen bir etkidir (109). Bu sonuçlar, İPYY tarafından CGRP ekspresyonunun düzenlenmesinin, kronik osteoartrit hastalarında pro-inflamatuar ve nosiseptif COX-2/mPGES-1/PGE2 yolu tarafından modüle edilebileceğini göstermektedir.

Aynı zamanda bir vazodilatör nöropeptid olarak da görev yapan CGRP, endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü kolaylaştırarak anjiyogenezi artırabilir. Bu kronik osteoartrit hastalarında İPYY'sindeki lokal inflamasyonla ilgilidir (110). Son zamanlarda yapılan deneysel bir çalışmada; fibrotik İPYY neovaskülarizasyon alanlarında CGRP-pozitif sinir lifi uçlarının arttığı gösterilmiştir. Bu CGRP-pozitif sinir liflerinin, İPYY'deki pro-inflamatuar ve fibrotik değişiklikleri tetikleyebileceğini düşündürmektedir (111).

9. OSTEOARTİRİT PATOGENEZİNDE İPYY' NİN KATKISI

Diz eklemi osteoartriti hastalarından elde edilen İPYY'nin immünohistokimyasal incelemeleri sağlıklı doku örnekleriyle karşılaştırıldığında bir takım önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Özellikle artmış fibrozis, artmış lenfositik infiltrasyon, hipervaskülarizasyon ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve MCP-1 gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin artışı hücresele düzeyde İPYY'nin osteoartrit patogeneleindeki rolü hakkında yol gösterici olmuştur (7,14,30). İPYY'de meydana gelen fibrozis; sitokin üretimini etkileyerek osteoartritin moleküler süreçlerinde yer aldığı gibi, aynı zamanda bu fibrozis İPYY'nin biyomekanik özelliklerini de değiştirerek eklem kıkırdığı üzerindeki şok absorpsiyonu görevini de bozar ve böylece bir kez başlamış olan kıkırdak hasarı ilerleyerek devam eder (7).

İPYY'nin diz eklemi osteoartritindeki rolü; MRG çalışmalarında alanı, hacmi ve sinyal yoğunluğundaki değişiklikler değerlendirilerek incelenmiş ve osteoartrit patogeneleisine doğrudan katkısı olduğuna dair bilgiler edinilmiştir (112,113). Bu bağlamda, diz eklemi osteoartriti hastalarında İPYY'nin hacmi sağlıklı gönüllülelele kıyasla daha büyük olup ve yaşla birlikte artış göstermiştir (114,115). Ayrıca diz eklemi osteoartriti hastalarında; İPYY'nin MRG özellikleri ile serum sitokin seviyeleri, klinik semptomlar ve radyografik osteoartrit derecesi kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. İlk olarak; MRG özellikleri ile serum sitokin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Örneğinin; Wu ve ark.'nın yaptığı çalışmalarında, serum ghrelin seviyesi ile İPYY sinyal yoğunluğuna değışikliğı arasında ilişki tespit etmişlerdir (116). Başka bir çalışmada ise; serum IL-17 ve resistin seviyesinin azalmış İPYY hacmi ve artmış anormal sinyal yoğunluğuna değışikliğı ile ilişkili olduğuna bulunurken, serum adiponektin seviyesiyle negatif ilişkisi olduğuna bulunmuşlardır (117). İkinci olarak; İPYY hacminin osteoartritin radyografik derecesi ile korele olduğuna bulunmuştur (8,113). Benzer şekilde; osteoartrit hastalarında İPYY'nin sinyal yoğunluğuna; kıkırdak hacmi, kıkırdak ve subkondral kemik lezyonları ile ilişkili olarak bulunmuştur (118,119). Üçüncü olarak; diz osteoartrit hastalarında İPYY'nin MRG özellikleri ile klinik semptomlar arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur (114,120). Diz eklemi osteoartriti hastalarında ağrı en sık görülen klinik semptomdur ve semptomatik hastalarda İPYY'nin hacmi artma eğilimindedir (39,121). Paralel bir şekilde İPYY sinyal yoğunluğundaki değışim, artan diz ağrısı ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (120).

İPYY'deki hücrelerin büyük çoğunluğunu adipositler oluşturur. En yaygın hücre olan adipositler, İPYY'nin sadece metabolizmasından sorumlu olmayıp aynı zamanda eklemdeki endokrin, otokrin ve parakrin işlevlerden de sorumlu

ludur (122,123). Adipositler; sitokinler, interferonlar, adipokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak kıkırdak hücreleri ve sinovyal hücreler arasında etkileşimi sağlar (18). Ancak adipositlerin yanı sıra hücre dışı matriks üretiminden sorumlu olan fibroblastlar ile makrofajlar (M1: pro-inflamatuvar makrofaj ve M2: anti-inflamatuvar makrofaj), lenfositler ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücreleri de İPYY'de bulunur (18). Özellikle makrofajların diz eklemi osteoartriti patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (124). İPYY'deki makrofajlar, diğer yerleşik bağışıklık hücreleri ve adipositler tarafından salınan interföronlar ve interlökinler tarafından aktive edilir (11). Aktive olan makrofajlar M1 makrofajlara dönüşerek büyük miktarda pro-inflamatuvar sitokinler, katabolik faktörler ve adipokinler salgılamaya başlar ve böylece inflamatuvar süreç başlamış olur. Buna karşılık, M2 makrofajlardan anti-inflamatuvar sitokinler salınarak inflamasyon baskılanmaya çalışılır. Bu katabolik ve anabolik süreç arasında doğal bir denge mevcuttur. Bu dengenin katabolik süreç yönünde bozulması diz ekleminde inflamasyon ve fibrozise yol açarak osteoartritin başlaması ve progresyonu ile sonuçlanır (11,18,123,124).

Mevcut kanıtlar İPYY'nin osteoartrit patogenezinde dahil olduğunu gösterse de, kesin mekanizması halen daha belirsizliğini korumaktadır. İPYY'nin lokal inflamasyon sürecinde yer alabileceği ve/veya diğer eklem çevresi dokularla etkileşime girebileceği ve böylelikle osteoartrit gelişimine katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır. Obezite, yaşlanma, diz eklemi çevresindeki kırıklar ve diz eklemi yük dağılımındaki bozulmalar gibi birçok faktör kıkırdak hasarını tetikleyerek osteoartrit oluşumunu başlatır. Bu süreçte kıkırdaktan salınan otoantijenler İPYY'nin immün yanıtını aktive edebilir. Aktive edilmiş bağışıklık hücreleri İPYY'deki adipositler ile etkileşime girerek lokal inflamasyonu tetikleyen adipokinler ve IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α gibi çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar. İPYY'nin osteoartrit patogenezindeki hücresel rolü böylelikle başlamış olur (36,122). Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında İPYY'deki değişimin diz eklemi osteoartriti gelişiminde ve progresyonunda önemli olabileceğini belirtmekte fayda vardır.

10. İPYY VE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Kıkırdak defektleri çok sınırlı iyileşme kapasitesine sahiptir. Çok küçük kıkırdak defektleri hiyalin kıkırdak ile onarılabılırken, daha büyük defektler normal hiyalin kıkırdaktan biyokimyasal ve biyomekanik olarak farklı özellikler gösteren fibröz doku veya fibrokartilaj üretimi ile onarılır (125). Bu nedenle, kıkırdak defektlerinin hücre bazlı tedavisi için son zamanlarda mezenkimal kök hücrelerin

kullanılması konusunda çalışmalar yaygınlaşmıştır (126,127). Özellikle osteoartrit önlenmesinde ve tedavisinde mezenkimal kök hücrelerin kullanılmasına ilişkin hayvan deneyleri ile cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir (126,127). Daha sonraları yapılan klinik çalışmalarda ise eklem içi uygulanan mezenkimal kök hücrelerinin başarılı sonuçları yayınlanmıştır (128-130).

Maekawa ve ark. 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada, İPYY'ye yakın sinovyum dokusunda *kök hücre benzeri (stem cell-like)* özellikler taşıyan bir tür fibroblastik hücre tanımlamışlardır. Bu hücrelerin çoğunlukla küçük çaplı damarları çevreleyen perivasküler boşlukta yer alarak fibronektin ile laminin üretiminde görev aldığı tespit edilmiştir (131). Daha sonra, İPYY içerisindeki mezenkimal kök hücrelerinin bolluğunun keşfedilmesi, bu hücrelerin kök hücre tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir (11,132). Kemik iliği ve yağ dokusu gibi diğer kök hücre kaynaklarına kıyasla kolay erişilebilir olması, benzer büyüme ve immünomodülatör potansiyele sahip olmasından dolayı son zamanlarda çalışmaların odak noktası haline gelmiştir (11,132). İPYY'den elde edilen kök hücrelerin kondrojenik, osteojenik ve adipojenik gibi multipotansiyel özellikler sergilemesi bu konuda yol gösterici olmuştur (39). Yüksek proliferasyon oranları ve üstün kondrojenik farklılaşma yetenekleri sayesinde, fokal kırıkta defektlerinin onarımı için üretilen kırıkta matrikslerin geliştirilmesinde doku mühendisliği alanında tercih edilir hale gelmişlerdir (11,39).

İPYY'nin eklem içi lokalizasyonu ve eklem kırıkta anatomik yakınlığı nedeniyle buradan elde edilecek kök hücreleri güçlü bir kondrojenik farklılaşma kapasitesi sağlar (39). Önceki çalışmalarda hem sağlıklı hem de diz osteoartriti olan hastaların İPYY'sinden elde edilen mezenkimal kök hücrelerin eklem kırıkta defektlerini onarmak için tasarlanan greftler için uygun bir aday olduğunu ortaya çıkardı. Bu veriler, diz osteoartriti hastalarındaki İPYY'den elde edilen kök hücrelerin de proliferasyon ve multipotansiyel özelliklerini koruduğunu göstermektedir (133,134).

İPYY'den üretilen mezenkimal kök hücreleri, diz eklemine yakınlıkları ve deri altı yağ dokusu hücreleriyle benzer özellikler sergilemeleri nedeniyle diğer mezenkimal kök hücre kaynaklarına göre daha yüksek kırıkta rejenerasyon potansiyeline sahiptirler. Ayrıca diğer mezenkimal kök hücre kaynaklarına göre daha kolay erişilebilirlerdir (22). Başka bir deyişle, artroskopik olarak elde edilebilir olmaları nedeniyle daha az invaziv bir mezenkimal kök hücre kaynağıdır (135). Cilt altı yağ dokusundan *liposuction* yöntemiyle büyük miktarda adipöz doku elde edilebilmesine rağmen, bu yöntem hematoma, cilt nekrozu, hissizlik ya da sinir hasarı gibi komplikasyonlara neden olabilir (35). İPYY ve yağ dokusundan üreti-

len mezenkimal kök hücrelerinin genel özellikleri benzer olmasına rağmen, İPYY'den üretilen mezenkimal kök hücrelerinin osteojenik ve kondrojenik farklılaşma kapasiteleri yağ dokusundan üretilen mezenkimal kök hücrelerine göre daha yüksektir (132,136).

Kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrelerine kıyasla İPYY'den elde edilen kök hücrelerin daha yüksek kondrojenik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (132). Ayrıca, kemik iliğinden elde edilen kök hücre sayısı ile karşılaştırıldığında İPYY'den elde edilen kök hücre sayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur (138,139). 30 ml'lik kemik iliği aspiratından 1×10^5 hücre elde edilirken, 21 ml'lik İPYY aspiratından 5.5×10^6 hücre elde edilmiştir (138,139). Böylelikle hem maliyet azaltılmış hem de kemik iliği aspiratı elde edilirken meydana gelen ağrı ve morbidetin daha az olacağı sonucuna varılmıştır (138).

Elde edilebilir mezenkimal kök hücre sayısının fazla olması, kolay ulaşılabilir olması ve maliyetinin kısmen düşük olması nedeniyle; İPYY'den elde edilen mezenkimal kök hücrelerinin, osteoartrit hastalarının tedavisinde kullanılabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (132). Bu fikir doğrultusunda, 25 diz osteoartriti hastasına İPYY'den elde edilen mezenkimal kök hücreleri eklem içine enjekte edilmiştir. Çalışmanın bir yıllık takip sonuçları; İPYY'den elde edilen mezenkimal kök hücre tedavisinin güvenli olduğu, diz osteoartriti hastalarında ağrıyı azaltmada ve fonksiyonu iyileştirmede yardımcı olduğunu göstermiştir (132).

11. TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİNDE İPYY EKSIZYONU

TDA esnasında, cerrahi görüş alanının arttırılması amacıyla İPYY kısmen ya da tamamen eksize edilir (139,140). Bununla birlikte; İPYY'nin zengin bir vasküler ağa ve sinir liflerine sahip olması diz eklemde önemli bir anatomik yapı olarak değerlendirilmesine ve cerrahi esnasında korunması gerektiği görüşüne neden olmuştur. Bu görüşte; eksizyonun postoperatif dönemde daha fazla diz önu ağrısına, patella kırıklarına ve patellar tendon dolaşımının bozulması sonucu patellar tendonda kısılmaya ya da patella bajaya neden olması sebep olmuştur (140-143).

İPYY eksizyonunun TDA sonuçları üzerine etkisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Dahası TDA esnasında İPYY'nin eksize edilip edilmemesi veya korunması konusunda kesin bir kılavuz yoktur (140). Eksizyon ya da koruma kararı çoğunlukla cerrahın tercihinin bağlı olup her iki yaklaşımında kendine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (142-144). İngiltere'de yapılan bir anket çalışmasında, TDA esnasında İPYY'ye yaklaşımları 173 ortopediste sorulmuştur. Ankete katılan cerrahların %9.83'ü İPYY'yi koruduğunu, %23.2'si total eksizyon yaptığını ve %62.4'ü kısmi eksizyonu tercih ettiğini bildirmiştir. Dahası ankete katılanla-

rın yalnızca %23'ü İPYY'ye yaklaşımlarını destekleyecek herhangi bir kaynak ya da kılavuzun farkında olduklarını belirtmişlerdir (139). Ülkemizde yapılan bir başka anket çalışmasında; 266 ortopediste TDA esnasında İPYY'ye yaklaşımları sorulmuş. %54.1'i kısmi eksizyon uyguladığını, %22.7'si tam eksizyon uyguladığını, %12'si bazen koruduklarını bazen de eksize ettiklerini, %6'sı ise rutin olarak koruduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca ankete katılan ortopedistlerin büyük bir çoğunluğu (%75.2) İPYY'ye yaklaşımlarının (koruma ya da eksizyon) herhangi bir kanıtla dayalı olmadığını belirtmişlerdir (145).

Cerrahi esnasında İPYY'nin korunması ya da eksize edilmesinin; postoperatif diz önu ağrısı, eklem hareket açıklığı, diz skorları, patellar tendon uzunluğu üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Seo ve ark., TDA esnasında İPYY'ye farklı yaklaşımların etkisini inceledikleri retrospektif bir çalışma yapmışlardır. 448 hastanın 201'inde İPYY'yi korurken, 247'sinde İPYY'yi total eksize etmişler ve postoperatif diz önu ağrısı bakımından eksizyon uygulanan ve korunan grupları karşılaştırmışlar. Gruplar arasında operasyondan sonra diz önu ağrısı bakımından anlamlı fark saptamamışlardır (146). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada da diz önu ağrısı bakımından eksizyon ya da korumanın bir farkı olmadığı bulunmuştur (147). Pinsornsak ve ark. nın yapmış olduğu 90 hastayı içeren prospektif randomize kontrollü çalışmada ise İPYY eksizyonu uygulanan hastalarda korunan hastalara kıyasla postoperatif 6. ayda diz önu ağrısında artış saptanmıştır (148). Benzer şekilde Meneghini ve ark. 1055 TDA hastasından oluşan retrospektif bir çalışmada, İPYY eksizyonunun diz önu ağrısını arttırdığını bulmuşlardır (149). Tanaka ve arkadaşları romatoid artrite sekonder diz osteoartriti nedeniyle TDP uygulanan 120 hastada, İPYY eksizyonu ve sinovektomi uygulanan hastalar ile İPYY'nin korunduğu ve sinovektomi uygulanmayan hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmışlar. İPYY eksizyonu ve sinovektomi uygulanan hastalarda diz önu ağrısının arttığını tespit etmişlerdir (150). Ancak Maculé ve ark. İPYY eksizyonu yapılan hastalarda erken postoperatif dönemde daha fazla ağrı olmasına rağmen, postoperatif 6. ayda eksizyon yapılan hastalarda ağrının daha az olduğunu bulmuşlardır (151). Yapılan bu çalışmalar ve İPYY'nin spesifik özellikleri (peptid C pozitif ve substans P pozitif sinir lifleri içermesi) göz önüne alındığında diz önu ağrısının önemli bir kaynağı olarak İPYY kabul edilebilir (29,152,153).

İPYY zengin vasküler ağı sayesinde patellanın ve patellar tendonun beslenmesine katkıda bulunur. Bu nedenle TDA esnasında İPYY eksizyonunun patellanın beslenmesini bozduğu ve avasküler nekroza yol açarak patella kırığına yol açabileceği düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmalar neticesinde bir görüş birli-

ği sağlanamamıştır (154,155). Örneğin; Subramanyam ve ark., İPYY'nin büyük bir bölümünün eksize edildiği subtotal rezeksiyonun patella vaskülarizasyonunu önemli ölçüde engellediğini, buna karşın İPYY'nin %50 veya daha azının eksize edildiği kısmi rezeksiyonun patella perfüzyonunu bozmadığını göstermiştir (154). Bu çalışmanın aksine McMahan ve ark., İPYY eksizyonunun operasyonda bir ay sonra yapılan ölçümlerde patella vaskülarizasyonunu bozmadığını göstermiştir (155).

Mevcut literatür, patellar tendon uzunluğundaki postoperatif radyolojik değişikliklerle ilgili de çelişkili ifadeler sunmaktadır. Örneğin; Pinsornsak ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, TDA esnasında İPYY eksizyonunun postoperatif patellar tendon uzunluğu üzerine etkisi incelenmiştir. Araştırmacılar postoperatif 12 ay sonunda patellar tendon uzunluğunda anlamlı bir değişim saptamamışlardır (148). Benzer şekilde İmren ve ark. TDA'dan 5 yıl sonra yaptıkları ölçümlerde patellar tendonda herhangi bir kısılma tespit etmemişlerdir (156). Bu çalışmaların aksine; Lemon ve ark. ile Tanaka ve ark. yaptıkları çalışmalarda, TDA'dan 1 ile 3 yıl sonra İPYY eksize edilen hastalarda patellar tendonda anlamlı kısılma bulmuşlardır (150,157). Benzer şekilde, Chougule ve ark. ve Sellars ve ark., İPYY eksizyonundan sonra patellar tendonda anlamlı bir kısılma bildirmişlerdir (158,159).

TDA esnasında, İPYY eksizyonunun diz eklemi fonksiyonel skorları ve eklem hareket açıklığı üzerine etkisi konusunda yapılan çalışmalarda ise genellikle bir fark olmadığı bulunmuştur (147-149). Ancak Moverly ve ark. yaptıkları çalışmalarında İPYY korunan hastalarda, Oxford skoru ve EQ-5D genel yaşam kalitesi ölçüğü skorunu daha yüksek bulmuşlardır (160).

Sonuç olarak; İPYY eksizyonu yapılmadan cerrahi sahada yeterli görüş alanı elde edilse dahi, cerrahların İPYY'yi korumalarına dair net bir kanıt bulunmamaktadır.

SONUÇ

İPYY, diz ekleminde yalnızca koruyucu bir anatomik yapı olarak yer almaz. Aynı zamanda; eklem kıkırdağı ve sinovyumda inflamasyonu uyarabilen ve doku homeostazını bozabilen pro-inflamatuar ve katabolik moleküller üreten bir endokrin organ olarak da görev alır. Dahası içerisinde bol miktarda mezenkimal kök hücre barındırır. Bu bağlamda, İPYY osteoartrit başlamasında ve progresyonunda önemli rol aldığı gibi İPYY'den elde edilen mezenkimal kök hücreleri ile osteoartrit tedavisinde de kullanılabilir. Bu çok yönlü özellikler İPYY'nin diz eklemindeki fonksiyonu konusunda daha çok çalışmanın yapılacağını ve zamanla gerçek fonksiyonunun aydınlatılacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *eClinicalMedicine*. 2020;29–30:100587.
2. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatology*. 2012;64(6):1697–1707.
3. Kumavat R, Kumar V, Malhotra R, et al. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. *Mediators of Inflammation*. 2021;2021:5574582.
4. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(11):1463–1471.
5. Yasuda T. Cartilage destruction by matrix degradation products. *Modern Rheumatology*. 2006;16(4):197–205.
6. Bobinac D, Spanjol J, Zoricic S, et al. Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans. *Bone*. 2003;32(3):284–290.
7. Favero M, El-Hadi H, Belluzzi E, et al. Infrapatellar fat pad features in osteoarthritis: a histopathological and molecular study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1784–1793.
8. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the infrapatellar fat pad. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(6):225.
9. Distel E, Cadoudal T, Durant S, et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis & Rheumatology*. 2009;60(11):3374–3377.
10. Paduszynski W, Jeskiewicz M, Uchanski P, et al. Hoffa's Fat Pad Abnormality in the Development of Knee Osteoarthritis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1039:95–102.
11. Greif DN, Kouroupis D, Murdock CJ, et al. Infrapatellar Fat Pad/Synovium Complex in Early-Stage Knee Osteoarthritis: Potential New Target and Source of Therapeutic Mesenchymal Stem/Stromal Cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:860.
12. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12:580–592.
13. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2011;70:851–857.
14. Eymard F, Pigenet A, Citadelle D, et al. Knee and hip intra-articular adipose tissues (IAATs) compared with autologous subcutaneous adipose tissue: a specific phenotype for a central player in osteoarthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2017;76:1142–1148.
15. Hoffa A. The influence of adipose tissue with regard to pathology of the knee joint. *Journal of the American Medical Association*. 1904;42:795–796.
16. Gallagher J, Tierney P, Murray P, O'Brien M. The infrapatellar fat pad: anatomy and clinical correlations. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2005;13(4):268–272.
17. Woodley SJ, Latimer CP, Meikle GR, et al. Articularis genus: an anatomic and MRI study in cadavers. *Journal of Bone and Joint Surgery (Am)*. 2012;94(1):59–67.
18. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(7):876–882.
19. Macchi V, Stocco E, Stecco C, et al. The infrapatellar fat pad and the synovial membrane: an anatomo-functional unit. *Journal of Anatomy*. 2018;233(2):146–154.
20. Diepold J, Ruhdorfer A, Dannhauer T, et al. Sex-differences of the healthy infra-patellar (Hoffa) fat pad in relation to intermuscular and subcutaneous fat content--data from the Osteoarthritis Initiative. *Annals of Anatomy*. 2015;200:30–36.
21. Burda B, Steidle-Kloc E, Dannhauer T, et al. Variance in infra-patellar fat pad volume: Does the body mass index matter?-Data from osteoarthritis initiative participants without symptoms or signs of knee disease. *Annals of Anatomy*. 2017;213:19–24.

22. Dragoo JL, Johnson C, McConnell J. Evaluation and treatment of disorders of the infrapatellar fat pad. *Sports Medicine*. 2012;42(1):51–67.
23. Sun C, Zhang X, Lee WG, et al. Infrapatellar fat pad resection or preservation during total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2020;15(1):297.
24. Nemschak G, Pretterklieber ML. The patellar arterial supply via the infrapatellar fat pad (of Hoffa): a combined anatomical and angiographical analysis. *Anatomy Research International*. 2012;2012:713838.
25. Kohn D, Deiler S, Rudert M. Arterial blood supply of the infrapatellar fat pad. Anatomy and clinical consequences. *Archives of Orthopaedic Trauma Surgery*. 1995;114(2):72–75.
26. Kennedy JC, Alexander JJ, Hayes KC. Nerve supply of the human knee and its functional importance. *American Journal of Sports Medicine*. 1982;10(6):329–335.
27. Bennell K, Hodges P, Mellor R, et al. The nature of anterior knee pain following injection of hypertonic saline into the infrapatellar fat pad. *Journal of Orthopaedic Research*. 2004;22(1):116–121.
28. Gardner E. The innervation of the knee joint. *Anatomical Record*. 1948;101:109–130.
29. Bohnsack M, Meier F, Walter GF, et al. Distribution of substance-P nerves inside the infrapatellar fat pad and the adjacent synovial tissue: a neurohistological approach to anterior knee pain syndrome. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2005;125(9):592–597.
30. Eymard F, Chevalier X. Inflammation of the infrapatellar fat pad. *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):389–393.
31. Fontanella CG, Belluzzi E, Rossato M, et al. Quantitative MRI analysis of infrapatellar and suprapatellar fat pads in normal controls, moderate and end-stage osteoarthritis. *Annals of Anatomy*. 2019;221:108–114.
32. Walsh DA, Mapp PI, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;80(5):965–978.
33. Lehner B, Koeck FX, Capellino S, et al. Preponderance of sensory versus sympathetic nerve fibers and increased cellularity in the infrapatellar fat pad in anterior knee pain patients after primary arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Research*. 2008;26(3):342–350.
34. Leese J, Davies DC. An investigation of the anatomy of the infrapatellar fat pad and its possible involvement in anterior pain syndrome: a cadaveric study. *Journal of Anatomy*. 2020;237(1):20–28.
35. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *Journal of Cellular Physiology*. 2017;232(8):1971–1978.
36. Zeng N, Yan ZP, Chen XY, et al. Infrapatellar fat pad and knee osteoarthritis. *Aging and Disease*. 2020;11(5):1317–1328.
37. Davies DV, White JE. The structure and weight of synovial fat pads. *Journal of Anatomy*. 1961;95(Pt 1):30–37.
38. Macchi V, Porzionato A, Sarasin G, Petrelli L, Guidolin D, Rossato M, Fontanella CG, Natali A, De Caro R. The Infrapatellar Adipose Body: A Histotopographic Study. *Cells Tissues Organs*. 2016;201(3):220–231.
39. Jiang LF, Fang JH, Wu LD. Role of infrapatellar fat pad in pathological process of knee osteoarthritis: future applications in treatment. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;7:2134–2142.
40. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013;80(6):568–573.
41. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(2):461–465.
42. Da Costa LA, Arora P, García-Bailo B, et al. The association between obesity, cardiometabolic disease biomarkers, and innate immunity-related inflammation in Canadian adults. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2012;5:347–355.
43. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;316(2):129–139.

44. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(6): 2548–2556.
45. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:802078.
46. Bravo B, Guisasola MC, Vaquero J, et al. Gene expression, protein profiling, and chemotactic activity of infrapatellar fat pad mesenchymal stem cells in pathologies of the knee joint. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(10):18917–18927.
47. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012;20(8):846–853.
48. Beekhuizen M, Gierman LM, van Spil WE, et al. An explorative study comparing levels of soluble mediators in control and osteoarthritic synovial fluid. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;21(7):918–922.
49. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(11):3118–3129.
50. Toussirof E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Current Medical Chemistry*. 2007;14(10):1095–1100.
51. Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World Journal of Orthopedics*. 2014;5(3):319–327.
52. Bao JP, Chen WP, Feng J, et al. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Molecular Biology Reports*. 2010;37(7):3265–3272.
53. Maor G, Rochwerger M, Segev Y, et al. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(6):1034–1043.
54. Bao JP, Jiang LF, Chen WP, et al. Expression of vaspin in the joint and the levels in the serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;7(10):3447–3453.
55. Matarese G, Leiter EH, La Cava A. Leptin in autoimmunity: many questions, some answers. *Tissue Antigens*. 2007;70(2):87–95.
56. de Jong AJ, Klein-Wieringa IR, Andersen SN, et al. Lack of high BMI-related features in adipocytes and inflammatory cells in the infrapatellar fat pad (IFP). *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1):186.
57. Tang Q, Hu ZC, Shen LY, et al. Association of osteoarthritis and circulating adiponectin levels: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):189.
58. Ibrahim SM, Hamdy MS, Amer N. Plasma and synovial fluid adipocytokines in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Egyptian Journal of Immunology*. 2008;15:159–170.
59. Tan W, Wang F, Zhang M, et al. High adiponectin and adiponectin receptor 1 expression in synovial fluids and synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2009;38:420–427.
60. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, et al. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13:R184.
61. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(9):1885–1891.
62. Francin PJ, Abot A, Guillaume C, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22(3):519–526.
63. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Archives of Medical Research*. 2010;41(8):593–598.
64. Gandhi R, Takahashi M, Smith H, et al. The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*. 2010;29(11):1223–1228.

65. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *International Orthopaedics*. 2014;38(12):2577–2583.
66. Han W, Cai S, Liu Z, et al. Infrapatellar fat pad in the knee: is local fat good or bad for knee osteoarthritis? *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16:R145.
67. Teichtahl AJ, Wulidasari E, Brady SR, et al. A large infrapatellar fat pad protects against knee pain and lateral tibial cartilage volume loss. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17:318.
68. Cai J, Xu J, Wang K, et al. Association between infrapatellar fat pad volume and knee structural changes in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*. 2015;42(10):1878–1884.
69. Zhou S, Maleitzke T, Geissler S, et al. Source and hub of inflammation: The infrapatellar fat pad and its interactions with articular tissues during knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*. 2022;40(7):1492–1504.
70. Gandhi R, Takahashi M, Virtanen C, et al. Microarray analysis of the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: relationship with joint inflammation. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(9):1966–1972.
71. Weinberg JB, Fermor B, Guilak F. Nitric oxide synthase and cyclooxygenase interactions in cartilage and meniscus: relationships to joint physiology, arthritis, and tissue repair. *SubCellular Biochemistry*. 2007;42:31–62.
72. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004(427 Suppl):S37–46.
73. Belluzzi E, Macchi V, Fontanella CG, et al. Infrapatellar fat Pad gene expression and protein production in patients with and without osteoarthritis. *International Journal of Molecular Science*. 2020;21(17):6016.
74. Lago R, Gomez R, Otero M, et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(9):1101–1109.
75. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, et al. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochimica Biophysica Acta*. 2006;1762(8):711–718.
76. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007;15(8):872–883.
77. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, et al. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage--mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators of Inflammation*. 2009;2009:345838.
78. Staikos C, Verweridis A, Drosos G, et al. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1077–1083.
79. Wang L, Shao YY, Ballock RT. Leptin synergizes with thyroid hormone signaling in promoting growth plate chondrocyte proliferation and terminal differentiation in vitro. *Bone*. 2011;48(5):1022–1027.
80. Xie C, Chen Q. Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis? *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(12):71.
81. Ding DC, Wu KC, Chou HL, et al. Human infrapatellar fat Pad-derived stromal cells have more potent differentiation capacity than other mesenchymal cells and can be enhanced by hyaluronan. *Cell Transplantation*. 2015;24(7):1221–1232.
82. Bastiaansen-Jenniskens YM, Clockaerts S, Feijt C, et al. Infrapatellar fat pad of patients with end-stage osteoarthritis inhibits catabolic mediators in cartilage. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2012;71(2):288–294.
83. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Reviews*. 2019;4(6):221–229.
84. Hu W, Chen Y, Dou C, Dong S. Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2020;80(4):413–422.

85. Blom AB, van Lent PL, Holthuysen AE, et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12(8):627–635.
86. van Lent PL, Blom AB, van der Kraan P, et al. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation. *Arthritis & Rheumatology*. 2004;50(1):103–111.
87. Wu CL, Harasymowicz NS, Klimak MA, et al. The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28(5):544–554.
88. Scotece M, Conde J, Vuolteenaho K, et al. Adipokines as drug targets in joint and bone disease. *Drug Discovery Today*. 2014;19(3):241–258.
89. Motyl KJ, Rosen CJ. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie*. 2012;94(10):2089–2096.
90. Wang Y, Zhang X, Shao J, et al. Adiponectin regulates BMSC osteogenic differentiation and osteogenesis through the Wnt/beta-catenin pathway. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3652.
91. Liu X, Chen T, Wu Y, et al. Role and mechanism of PTEN in adiponectin-induced osteogenesis in human bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 2017;483(1):712–717.
92. Chen T, Wu Y, Lu H, et al. Adiponectin enhances osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells by activating the APPL1-AMPK signaling pathway. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 2015;461(2):237–242.
93. Wu Y, Tu Q, Valverde P, et al. Central adiponectin administration reveals new regulatory mechanisms of bone metabolism in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(12):E1418–1430.
94. Mutabaruka MS, Aoulad Aissa M, Delalandre A, et al. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12(1):R20.
95. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporosis International*. 2008;19(5):595–606.
96. Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, et al. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2011;63(3):700–707.
97. Xie H, Tang SY, Luo XH, et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcified Tissue International*. 2007;80(3):201–210.
98. Draghi F, Ferrozzi G, Urciuoli L, et al. Hoffa's fat pad abnormalities, knee pain and magnetic resonance imaging in daily practice. *Insights into Imaging*. 2016;7(3):373–383.
99. Nishimuta JF, Bendernagel MF, Levenston ME. Co-culture with infrapatellar fat pad differentially stimulates proteoglycan synthesis and accumulation in cartilage and meniscus tissues. *Connective Tissue Research*. 2017;58(5):447–455.
100. Warmink K, Kozijn AE, Bobeldijk I, et al. High-fat feeding primes the mouse knee joint to develop osteoarthritis and pathologic infrapatellar fat pad changes after surgically induced injury. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28(5):593–602.
101. Shim SS, Leung G. Blood supply of the knee joint. Blood supply of the knee joint. A microangiographic study in children and adults. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1986;(208):119–125.
102. Karakilic B, Taskiran E, Doganavsargil B, et al. Central defect type partial ACL injury model on goat knees: the effect of infrapatellar fat pad excision. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2015;10:137.
103. Mattap SM, Aitken D, Wills K, et al. Patellar tendon enthesis abnormalities and their association with knee pain and structural abnormalities in older adults. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(3):449–458.
104. Minatani A, Uchida K, Inoue G, et al. Activation of calcitonin related peptide signaling through the prostaglandin E2 EP1/EP2/EP4 receptor pathway in synovium of knee osteoarthritis patients. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2016;11(1):117.

105. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science*. 1988;241(4870):1218–1221.
106. Ansel JC, Brown JR, Payan DG, et al. Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *Journal of Immunology*. 1993;150(10):4478–4485.
107. Karabucak B, Walsch H, Jou YT, et al. The role of endothelial nitric oxide in the Substance P induced vasodilation in bovine dental pulp. *Journal of Endodontics*. 2005;31(10):733–736.
108. Aikawa J, Uchida K, Takano S, et al. Expression of calcitonin generelated peptide in the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis patients. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2017;12(1):65.
109. Aikawa J, Uchida K, Takano S, et al. Regulation of calcitonin generelated peptide expression through the COX-2/mPGES-1/PGE2 pathway in the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):215.
110. Haegerstrand A, Dalsgaard CJ, Jonzon B, et al. Calcitonin gene-related peptide stimulates proliferation of human endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. 1990;87(9):3299–3303.
111. Onuma H, Tsuji K, Hoshino T, et al. Fibrotic changes in the infrapatellar fat pad induce new vessel formation and sensory nerve fiber endings that associate prolonged pain. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020;38(6):1296–1306.
112. Lu M, Chen Z, Han W, et al. A novel method for assessing signal intensity within infrapatellar fat pad on MR images in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24(11):1883–1889.
113. Ruhdorfer A, Haniel F, Petersohn T. Between-group differences in infra-patellar fat pad size and signal in symptomatic and radiographic progression of knee osteoarthritis vs non-progressive controls and healthy knees-data from the FNIH Biomarkers Consortium Study and the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(7):1114–1121.
114. Pan F, Han W, Wang X, et al. A longitudinal study of the association between infrapatellar fat pad maximal area and changes in knee symptoms and structure in older adults. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2015;74(10):1818–1824.
115. Chuckpaiwong B, Charles HC, Kraus VB, et al. Age-associated increases in the size of the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis as measured by 3T MRI. *Journal of Orthopaedic Research*. 2010;28(9):1149–1154.
116. Wu J, Wang K, Xu J. Associations between serum ghrelin and knee symptoms, joint structures and cartilage or bone biomarkers in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(9):1428–1435.
117. Wang K, Xu J, Cai J, et al. Serum levels of interleukin-17 and adiponectin are associated with infrapatellar fat pad volume and signal intensity alteration in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):193.
118. Han W, Aitken D, Zheng S, et al. Association Between Quantitatively Measured Infrapatellar Fat Pad High Signal-Intensity Alteration and Magnetic Resonance Imaging-Assessed Progression of Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*. 2019;71(5):638–646.
119. Wang K, Ding C, Hannon MJ, et al. Signal intensity alteration within infrapatellar fat pad predicts knee replacement within 5 years: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(10):1345–1350.
120. Han W, Aitken D, Zhu Z, et al. Hypointense signals in the infrapatellar fat pad assessed by magnetic resonance imaging are associated with knee symptoms and structure in older adults: a cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):234.
121. Chang J, Liao Z, Lu M, et al. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(7):864–871.
122. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*. 2013;9(2):191–200.
123. do Amaral RJFC, Almeida HV, Kelly DJ, et al. Infrapatellar Fat Pad Stem Cells: From Developmental Biology to Cell Therapy. *Stem Cells International*. 2017;2017:6843727.

124. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens, et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2011;70(5):851–857.
125. Shelbourne KD, Jari S, Gray T. Outcome of untreated traumatic articular cartilage defects of the knee: a natural history study. *Journal of Bone and Joint Surgery (Am)*. 2003;85-A(Suppl. 2):8–16.
126. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, et al. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(12):3464–3474.
127. Lee KB, Hui JH, Song IC, et al. Injectable mesenchymal stem cell therapy for large cartilage defects—a porcine model. *Stem Cells*. 2007;25(11):2964–2971.
128. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, et al. Regeneration of meniscus cartilage in a knee treated with percutaneously implanted autologous mesenchymal stem cells. *Medical Hypotheses*. 2008;71(6):900–908.
129. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician*. 2008;11(3):343–353.
130. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2002;10(3):199–206.
131. Maekawa K, Furukawa H, Kanazawa Y, et al. Electron and immunoelectron microscopy on healing process of the rat anterior cruciate ligament after partial transection: the roles of multipotent fibroblasts in the synovial tissue. *Histology and Histopathology*. 1996;11(3):607–619.
132. Koh YG, Choi YJ. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. *Knee*. 2012;19(6):902–907.
133. Liu Y, Buckley CT, Almeida HV, et al. Infrapatellar fat pad-derived stem cells maintain their chondrogenic capacity in disease and can be used to engineer cartilaginous grafts of clinically relevant dimensions. *Tissue Engineering Part A*. 2014;20(21–22):3050–3062.
134. Stocco E, Barbon S, Piccione M, et al. Infrapatellar Fat Pad Stem Cells Responsiveness to Microenvironment in Osteoarthritis: From Morphology to Function. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019;7:323.
135. Pei M. Environmental preconditioning rejuvenates adult stem cells' proliferation and chondrogenic potential. *Biomaterials*. 2017;117:10–23.
136. Kouidhi M, Villageois P, Mounier CM, et al. Characterization of human knee and chin adipose-derived stromal cells. *Stem Cells International*. 2015;2015:592090.
137. Drago JL, Samimi B, Zhu M, et al. Tissue-engineered cartilage and bone using stem cells from human infrapatellar fat pads. *Journal of Bone and Joint Surgery (Br)*. 2003;85(5):740–747.
138. Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1997;64(2):278–94.
139. van Duren BH, Lamb JN, Nisar S, et al. Preservation vs. resection of the infrapatellar fat pad during total knee arthroplasty Part I: A survey of current practice in the UK. *Knee*. 2019;26(2):416–421.
140. Yao B, Samuel LT, Acuña AJ, et al. Infrapatellar Fat Pad Resection or Preservation during Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Journal of Knee Surgery*. 2021;34(4):415–421.
141. Banks SA, Hodge WA. Implant design affects knee arthroplasty kinematics during stair-stepping. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004;426:187–193.
142. Van Beeck A, Clockaerts S, Somville J, et al. Does infrapatellar fat pad resection in total knee arthroplasty impair clinical outcome? A systematic review. *Knee*. 2013;20(4): 226–231.
143. White L, Holyoak R, Sant J, et al. The effect of infrapatellar fat pad resection on outcomes post-total knee arthroplasty: a systematic review. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2016;136(5):701–708.

144. Ye C, Zhang W, Wu W, et al. Influence of the infrapatellar fat pad resection during total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11: e0163515.
145. Capkin S, Ozmanevra R, Demirkiran ND, et al. Current practices regarding the management of infrapatellar fat pad during total knee arthroplasty: A survey of orthopedic surgeons. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2021;3:242–248.
146. Seo JG, Lee SA, Moon YW, et al. Infrapatellar fat pad preservation reduces wound complications after minimally invasive total knee arthroplasty. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2015;135(8):1157–1162.
147. Fahmy M, Seifeldin AF. The impact of infrapatellar fat pad excision versus preservation after total knee replacement on anterior knee pain, functional outcome and patellar height: Randomized controlled trial. *Journal of Orthopaedics*. 2022;29:1–8.
148. Pinsornsak P, Naratrikun K, Chumchuen S. The effect of infrapatellar fat pad excision on complications after minimally invasive TKA: a randomized controlled trial. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014;472(2):695–701.
149. Meneghini RM, Pierson JL, Bagsby D, et al. The effect of retropatellar fat pad excision on patellar tendon contracture and functional outcomes after total knee arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*. 2007;22(6 Suppl 2):47–50.
150. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Influence of the infrapatellar fat pad resection in a synovectomy during total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Arthroplasty*. 2003;18(7):897–902.
151. Maculé F, Sastre S, Lasurt S, et al. Hoffa's fat pad resection in total knee arthroplasty. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2005;71(6):714–717.
152. Koeck FX, Schmitt M, Baier C, et al. Predominance of synovial sensory nerve fibers in arthrofibrosis following total knee arthroplasty compared to osteoarthritis of the knee. *Journal of Orthopaedic Surgery Research*. 2016;11:25.
153. Nisar S, Lamb JN, Somashekar N, et al. Preservation vs. resection of the infrapatellar fat pad during total knee arthroplasty part II: A systematic review of published evidence. *Knee*. 2019;26(2):422–426.
154. Subramanyam P, Sundaram PS, Rao N. Scintigraphic assessment of patellar vascularity in total knee replacement surgeries following lateral release. *Avicenna Journal of Medicine*. 2012;2(3):54–59.
155. McMahon MS, Scuder GR, Glashow JL, et al. Scintigraphic determination of patellar viability after excision of infrapatellar fat pad and/or lateral retinacular release in total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedic and Related Research*. 1990;(260):10–16.
156. İmren Y, Dedeoğlu SS, Çakar M, et al. Infrapatellar Fat Pad Excision during Total Knee Arthroplasty Did Not Alter the Patellar Tendon Length: A 5-Year Follow-Up Study. *Journal of Knee Surgery*. 2017;30(5):479–483.
157. Lemon M, Packham I, Narang K, et al. Patellar tendon length after knee arthroplasty with and without preservation of the infrapatellar fat pad. *Journal of Arthroplasty*. 2007;22(4):574–580.
158. Chougule SS, Stefanakis G, Stefan SC, et al. Effects of fat pad excision on length of the patellar tendon after total knee replacement. *Journal of Orthopaedics*. 2015;12(4):197–204.
159. Sellars H, Yewlett A, Trickett R, et al. Should we resect Hoffa's fat pad during total knee replacement? *Journal of Knee Surgery*. 2017;30:894–897.
160. Moverley R, Williams D, Bardakos N, et al. Removal of the infrapatella fat pad during total knee arthroplasty: does it affect patient outcomes? *International Orthopaedics*. 2014;38(12):2483–2487.