



# Artrozlu eklemlerde stromal vasküler fraksiyon ve kök hücre uygulamalarında kanıta dayalı olarak gelen son nokta

## Recent evidence-based advancements in stem cell and stromal vascular fraction therapies for arthrosis

Ahmet Murat Bülbül<sup>1</sup>, Oğuzhan Korkmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fenerbahçe Üniversitesi, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Osteoartroz (OA), eklem kıkırdığının dejenerasyonu ile giden ve bütün dünyada milyonlarca hastayı etkileyen bir hastalıktır. Kıkırdak doku dejenerasyonu ile giden bu hastalık, kıkırdak dokunun rejenerasyon kapasitesi olmaması nedeniyle tedavide ortopedi ve travmatoloji uzmanlarını zorlayabilmektedir. Onarımsal tıp geliştikçe klinik uygulamalarını giderek daha fazla gördüğümüz kök hücre tedavileri ortopedi ve travmatoloji rutininde de kullanılabilir. Kök hücre kaynakları kemik iliği, yağ dokusu, sinovyum ve göbek kordon stroması olsa da sıklıkla kemik iliği ve yağ doku kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır. Yağ dokudan lokal anestezi altında lipoaspirasyonla elde edilen konsantrenin, filtreleme ya da santrifüj işlemi sonrasında elde edilen mezenkimal kök hücreden zengin içeriği stromal vasküler fraksiyon (SVF) olarak adlandırılır. Ayrıca iliak kanattan veya tibiadan toplanabilen kemik iliği aspirasyon konsantresi (*bone marrow aspiration concentrate*, BMAC) de sıklıkla kullanılan mezenkimal kök hücre kaynağıdır. Artrozik ve kıkırdak hasarlı eklemlerde kök hücre uygulamaları sonrasında iyi sonuçlar gözlemlenmektedir. Bu derlemenin amacı mevcut bilimsel kanıtlar ışığında artrozlu eklemlerde kök hücre uygulamalarını gözden geçirmektir.

**Anahtar sözcükler:** mezenkimal kök hücre; stromal vasküler fraksiyon (SVF); osteoartroz

Osteoarthritis (OA) is a disease that goes with the degeneration of articular cartilage and affects millions of patients all over the world. This disease, which progresses with cartilage tissue degeneration, can challenge orthopedic surgeons in the treatment due to the lack of regeneration capacity of the cartilage tissue. As regenerative medicine develops, stem cell therapies, which we see more and more in clinical applications, can also be used in orthopedic and traumatology routine. Although stem cell sources are bone marrow, adipose tissue, synovium and umbilical cord stroma, stem cells originating from bone marrow and adipose tissue are frequently used. The mesenchymal stem cell-rich content of the concentrate obtained from the adipose tissue by lipoaspiration under local anesthesia, obtained after filtration or centrifugation, is called the stromal vascular fraction (SVF). In addition, bone marrow aspiration concentrate (BMAC), which can be collected from the iliac crest or tibia, is a frequently used source of mesenchymal stem cells. Good results can be observed after stem cell applications in arthrotic and cartilage damaged joints. The purpose of this review is to review stem cell applications in arthrosis joints in the light of current scientific evidence.

**Key words:** mesenchymal stem cell; stromal vascular fraction (SVF); osteoarthritis

Osteoartroz (OA), eklem kıkırdığının dejenerasyonu ile giden ve bütün dünyada milyonlarca hastayı etkileyen bir hastalıktır. Osteoartroz gelişiminde; ileri yaş, metabolik sendromlar, alt ekstremitelerde dizilim bozuklukları, travma sonrası bozulan eklem mekaniği, sistemik enflamatuvar hastalıklar gibi çoklu faktörler suçlanmaktadır.<sup>[1]</sup> Enflamasyon ve bağışıklık sisteminin osteoartroz gelişimindeki rolünün araştırılması özellikle son 20 yılda hız kazanmıştır.

İnterlökin-6, interlökin-8, matriks metalloproteinazlar (MMP), kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP), tümör nekroz faktörü (TNF) ve sinovyal sıvıdaki diğer artan biyobelirteç konsantrasyonu, kıkırdak dejenerasyonu aktivasyonu ve OA gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.<sup>[2]</sup> Osteoartroz için mevcut tedavi seçenekleri arasında enjeksiyon tedavisi, aktivite modifikasyonu, kilo verme ve cerrahi müdahaleler yer almaktadır. Anti-enflamatuvar faktörler, kıkırdak uyarıcı molekül-

**İletişim / Contact:** Prof. Dr. Ahmet Murat Bülbül • E-posta / E-mail: [muratbulbul@yahoo.com](mailto:muratbulbul@yahoo.com)

**ORCID iD:** Ahmet Murat Bülbül, 0000-0002-0692-4760 • Oğuzhan Korkmaz, 0000-0001-9649-5199

**Geliş / Received:** 25 Eylül 2022 • **Revizyon / Revised:** 12 Kasım 2022, 1 Aralık 2022 • **Kabul / Accepted:** 4 Aralık 2022

ler veya kök hücreler ile lokal enjeksiyon tedavisinin, OA'lı hastalarda semptomatik rahatlama ve fonksiyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>[3]</sup> Bu yazı, osteoartroz tedavisi için ortobiyolojik ajanların kullanımına ilişkin mevcut kanıtları gözden geçirecektir.

## KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Son yıllarda, teknolojik gelişmelerle, onarımsal tıbbın dünya genelinde klinik kullanımlarda etkinliği artmaktadır. Bu gelişmeler, ortopedi ve travmatoloji alanında özellikle dejeneratif eklem hastalıklarının tedavisinde biyolojik onarımsal ürünlerin kullanımını arttırmıştır. Bu uygulamalardan birisi de kök hücre uygulamalarıdır. Kök hücre uygulamaları, temelde dört ana özelliği belirlemek amacıyla klinik olarak uygulanmaktadır:

- 1-Osteokondrojenik farklılaşabilme yeteneği,
- 2-Kemik iliğinde kök hücreleri destekleyici özelliği,
- 3-İmmün baskılayıcı olmaları,
- 4-Trofik etkileri.

Ortopedi ve travmatoloji pratiğinde ise osteokondrojenik farklılaşma yeteneği amacıyla kullanılmaktadır.<sup>[4,5]</sup>

Bir hücre topluluğunun kök hücre olarak adlandırılabilmesi için üç temel özelliği olmalıdır;

- 1-Kendini yenileme özelliği.
- 2-Farklı hücrelere dönüşme yeteneği.
- 3-Klon oluşturma yeteneği.<sup>[6,7]</sup>

Çeşitli kök hücre tipleri olsa da günümüz ortopedi ve travmatoloji pratiğinde kullanılan kök hücre tipi, mezenkimal kök hücredir. Birden fazla hücre serisine farklılaşabilmeleri (multipotent) ve *in vitro* çoğalabilmeleri nedeniyle, bu hücreler “mezenkimal kök hücre” (MKH) olarak adlandırılır.<sup>[8]</sup> Bu kök hücreler bağ ve destek dokusunun bütün elemanlarına (kemik, kıkırdak, kas ve yağ) dönüşebilme özelliğine sahip olup, başlıca; kemik iliği, yağ dokusu, sinovyum ve göbek kordon stromasından elde edilebilmektedir.<sup>[9-11]</sup>

Kıkırdak dokunun kan damarlarından yoksun olması ve rejenerasyon kapasitesi olmaması nedeniyle tedavisi zor dokulardır ancak kemik iliği kaynaklı MKH'lerin kıkırdak dokuya dönüşümü ilk defa 1998 yılında gösterilmiş olup<sup>[5]</sup>, MKH'ler nereden elde edilirse edilsin özellikle kıkırdak doku hasarları tedavisinde umut vadedebilmektedir.

Kordon kanı kaynaklı kök hücreler, klinik uygulamada kemik iliği kaynaklı kök hücrelere alternatif olarak görünse de asıl kordon kaynaklı kök hücrelerin kanda değil, kordon stromasında olduğu bilinmektedir. Klinikte “kordon kaynaklı kök hücreler” özellikle immün baskılayıcı özelliği nedeniyle izole kıkırdak hasarlarının yanında osteoartrit ve romatoid artrit de kullanılmaktadır.<sup>[12]</sup>

Yazının kalan kısmında kemik iliği ve yağ hücre kaynaklı mezenkimal kök hücre kullanımları detaylandırılmaktadır.

## Kemik İliği Aspirat Konsantresi (BMAC)

Kemik iliği aspirat konsantresi (BMAC), kemik iliğinde bulunan mezenkimal kök hücrelerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin rejeneratif gücünden yararlanmaya çalışan otolog hücre bazlı bir tedavidir. Kemik iliği aspirat konsantresi, keskin bir trokar veya matkapla kortikal kemiği deldikten sonra medüller kanala sokulan intraosseöz bir iğne kullanılarak alınır. İğne, pıhtılaşmayı önleyen heparin yüklü bir şırıngaya kemik iliği içeriğini aspire etmek için kullanılır. Bu içerikler daha sonra, sisteme bağlı olarak 10 ile 26 dakika arasında süren hücre katmanlarının ayrılması için santrifüj edilir.<sup>[13]</sup> Çoğu sistemde, 60 mL kemik iliği aspiratı, nihai terapötik ürün olan yaklaşık 3-6 mL konsantreyle sonuçlanır.<sup>[14]</sup> Elde edilen konsantrenin içeriği asıl olarak, MKH ve büyüme faktörleridir. Mezenkimal kök hücreler, BMAC'deki hücrelerin %0,001 ile %0,01 arasındaki küçük bir yüzdesini oluşturur. Ancak sinyal verme yetenekleriyle ek endojen MKH ürettirebilme eğilimleri açısından önemlidir.<sup>[15]</sup> Kemik iliği aspirat konsantresinde bulunan birincil büyüme faktörleri arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), kemik morfojenik proteinleri (BMP-2 ve BMP-7) ve interlökin 1 reseptör antagonisti (İL-1Ra) bulunur. İnterlökin 1 reseptör antagonisti, osteoartritin ilerlemesinde rol oynayan patogeneze sorumlu sitokin olan İL-1 $\beta$ 'nin bir inhibitörüdür. Kemik iliği aspirat konsantresi, trombosit zengin plazmadan (PRP) önemli ölçüde daha yüksek İL-1Ra konsantrasyonlarına sahiptir.<sup>[16]</sup> Kemik iliği kaynaklı MKH'lerin yenidoğanda her 10,000 çekirdekli hücreden biri, ergenlikte 100,000'de biri, 30'lu yaşlarda 250,000'de biriyken 7-8. dekatlara gelindiğinde 2,000,000 çekirdekli hücreden bir tanesinin MKH olduğu bildirilmiş olup, tedaviyi belirlerken hasta yaşının da önemli bir faktör olduğu unutulmamalıdır.<sup>[17]</sup>

Kemik iliği aspirat konsantresi tedavisinin amacı iki yönlüdür. İlk hedef, hasarlı kıkırdaklı yenileme umuduyla anabolik bir ortamı teşvik etmek için MKH'lerin enjekte edilmesidir. Mezenkimal kök hücreler, parakrin hücre sinyali ile tam kalınlıktaki kıkırdak defektlerinde bile erken iyileşme yanıtını artırma konusunda umut vadedebilmektedir.<sup>[18,19]</sup> Ayrıca, allojenik MKH'lerin bazı hastalarda menisküs hacmini geri kazanma potansiyeline sahip olduğunu ileri süren seviye bir çalışma da mevcuttur.<sup>[20]</sup> Bu çalışma, 17 hastanın sadece dördünde menisküs hacminde en az %15'lik bir artış buldu. Bazı umut verici veriler

olsa da, BMAC'den türetilen MKH'lerin hasat tekniği, işleme ve nihai ürün içeriğinin dikkatli bir şekilde raporlanmasıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kemik iliği aspirat konsantresi tedavisinin ikinci hedefi, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin lokal olarak verilmesidir. Bu faktörlerin konsantrasyonlarını 31 BMAC örneğinde, tam kan ve PRP ile karşılaştırarak test eden bir çalışmada, BMAC örneklerinin, 13 katabolik veya proenflamatuvar faktör açısından tam kandan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir konsantrasyona sahip olmadığı gösterildi.<sup>[16]</sup> Anabolik faktörler için, BMAC, PDGF-AB/BB, TGF-β1 ve TGF-β2 için tam kandan önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonlara sahipti. Ek olarak BMAC, hem tam kandan hem de PRP'den önemli ölçüde daha yüksek İL-1Ra konsantrasyonuna sahipti. Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar BMAC'nin artan konsantrasyonlarda proenflamatuvar veya katabolik faktörler eklemekten daha yüksek konsantrasyonlarda anti-enflamatuvar ve anabolik faktörlerin lokal olarak verilmesine izin verdiğini göstermektedir. Bu faktörlerin en önemlisinin İL-1Ra olduğu varsayılır çünkü İL-1, matriks metalloproteinazların ve agrekanazların teşviki yoluyla OA ilerlemesinde rol oynar.<sup>[2,16]</sup> İnterlökin 1 reseptör antagonisti kullanan hayvan modelleri, kırıkta bozulmasını ve sinovyal enflamasyonu azaltma potansiyeli göstermiştir.<sup>[2]</sup>

Kemik iliği aspirat konsantresi kullanımına yönelik klinik çalışmalar umut verici ancak tutarsız sonuçlar göstermiştir. Centeno ve ark., BMAC ile tedavi edilen 424 artrit eklemi kayıtlarını ileriye dönük olarak inceledi hem yüksek doz hem de düşük doz enjeksiyonlarda ağrı ve fonksiyonel sonuçlarda olumlu yönde önemli gelişmeler bulduklarını bildirdiler.<sup>[21]</sup> Hafif ile orta dereceli OA'lı 25 eklemi (10 diz ve 15 kalça) içeren bir başka çalışma, hastaların %63,2'sinin BMAC enjeksiyonundan ortalama 13,2 ay sonra "Western Ontario ve McMaster Universities Osteoarthritis Index" (WOMAC) skorları için klinik olarak önemli bir iyileşme olduğunu bildirmiştir.<sup>[22]</sup> Kellgren-Lawrence derece 1-3 OA'lı 90 hastayı kapsayan ileriye dönük, randomize bir çalışma, BMAC ve PRP enjeksiyonları arasında, WOMAC ve subjektif "International Knee Documentation Committee" (IKDC) skorlarında bir yılda sürekli iyileşmeler olduğunu bildirmiştir.<sup>[23]</sup> Diğer çalışmalar ayrıca adipoz grefti veya hiperosmotik dekstrozu ile kombine BMAC enjeksiyonu ile ağrı ve fonksiyonda umut verici iyileşmeler göstermiştir.<sup>[24]</sup> Bu pozitif sonuçların aksine, bilateral diz OA'sında BMAC enjeksiyonuyla serum fizyolojik (salin) enjeksiyonunu karşılaştıran 25 hastayı kapsayan ve bir yılda tedavi edilen dizlerin incelendiği ileriye dönük, tek kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, BMAC ile tedavi edilen dizler ve salin arasında hasta tarafından bildirilen sonuçlarda hiçbir fark bulun-

madı.<sup>[25]</sup> Bu çalışmalar göstermektedir ki BMAC'nin OA için gerçek terapötik yararını daha fazla aydınlatmak için büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Stromal Vasküler Fraksiyon (SVF)

Kök hücrelerin lokal kullanımı için başka bir seçenek de yağdan türetilen kök hücrelerdir (*adipose derived stem cell*, ADSC). Yağdan türetilen kök hücreler lipoaspirattan elde edilir ve *liposuction* cihazlarıyla toplanır. Karın bölgesinden lokal anestezi altında yapılabildiğinden, bu tekniğin BMAC'ye göre nispeten kolay olduğunu öne süren görüşler mevcut olsa da<sup>[26,27]</sup>; aslında BMAC tedavisi de lokal anesteziyle uygulanabilir. Ancak BMAC, ağrı yönetimi açısından tercihen genel anestezi ile yapılır.

Stromal vasküler fraksiyon yönteminde, *liposuction* ile elde edilen lipoaspirat yıkanır, kollajenazlarla işlenir ve daha sonra bir santrifüje yerleştirilir.<sup>[26,28,29]</sup> Santrifüjleme, stromal ve vasküler progenitor hücreler ve endotelial hücrelerden oluşan SVF'nin tanımlanmasına ve toplanmasına izin verir.<sup>[27]</sup> Alternatif sistemler olarak yağ dokusunu parçalamak için enzimatik işlemlerden ziyade mekanik işlemler kullanılabilir veya SVF'yi izole etmek için santrifüjleme yerine filtrasyon kullanılabilir.<sup>[28]</sup> Toplama yönteminden bağımsız olarak, elde edilen SVF ideal olarak adiposit içermez ve yalnızca düşük konsantrasyonlarda lökosit ve hücre dışı matrikse sahiptir.<sup>[27]</sup> Bu son SVF ürünü, kültürdeki ADSC'leri genişletmek için daha fazla işlenerek çoğaltılabilir veya tek aşamalı prosedürlerde doğrudan enjekte edilebilir.<sup>[30,31]</sup>

Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*, AAOS) 2018 yılında ortobiyolojiklerle ilgili yaptıkları konsensüs toplantısında SVF kullanımıyla ilgili önerilerini de özetlediler.<sup>[32]</sup> Özellikle, kültürle genişletilmiş bağ dokusu hücreleriyle minimal manipüle edilen otolog hücre preparasyonları arasında önemli bir ayrım olduğunu bildirdiler. Literatürde, "adipozdan türetilen kök hücreler" terimi, bu farklı oluşumlardan ikisini (kültürle genişletilmiş yağ kaynaklı MKH'ler ve otolog SVF enjeksiyonları) tanımlamak için kullanılmıştır. Hücre genişletme ADSC tedavileri ve tek aşamalı SVF enjeksiyonlarının, ortak bir hasat tekniğine rağmen farklı ürünler olduğunu ve nihai hücre içerikleri ve konsantrasyonları açısından farklılık gösterdiğini belirtmek önemlidir. Klinik literatürün yorumlanması için tamamen farklı tedaviler olarak düşünülmelidir.

Kültürle genişletilmiş ADSC'ler, SVF tedavileri ve BMAC'nin tümü mezenkimal kök hücreler sağlarken, hücre konsantrasyonu ve yapılarının geri kalanı bakımından farklılık gösterirler. Daha önce belirtildiği gibi, BMAC enjeksiyonları düşük konsantrasyonda MKH'ye sahiptir, ancak eklem içinde bir anti-inflamatuvar etkiye katkıda

bulunabilecek bir dizi büyüme faktörü ve sitokin taşıyıcı. Kültürle genişletilmiş ADSC'lerin enjeksiyonları yüksek konsantrasyonlarda MKH'ye sahiptir, ancak BMAC'de bulunan ek sitokinlerden yoksundur. Bu, ADSC'lerin BMAC'den daha az immünojeniteye sahip olabileceği inancına katkıda bulunabilir, ancak bu görüş daha fazla kanıt düzeyi yüksek çalışmayı gerektirir.<sup>[34]</sup>

Stromal vasküler fraksiyon tedavileriyle kültürle genişletilmiş ADSC tedavileri arasındaki farklar da klinisyenlerin bilmesi için önemlidir. Stromal vasküler fraksiyon tedavileri, MKH'ler, endotel hücreler ve endotelial öncüler dahil olmak üzere heterojen bir hücre popülasyonu içerir.<sup>[28]</sup> Buna karşılık, ADSC'ler homojen bir MKH popülasyonudur. Stromal vasküler fraksiyon tedavileri, endotelial öncüler nedeniyle daha fazla anjiyojenik özelliklere sahip olabilir, ancak hücre kültürü eksikliği nedeniyle kaçınılmaz olarak daha düşük dozda MKH içerirler.

Kültürle genişletilmiş ADSC tedavileri de klinik deneylerin incelemesinde yer almıştır. ADIPOA deneyleri, diz OA hayvan modellerinde adipoz kaynaklı mezenkimal stromal hücrelerin kullanımıyla umut verici sonuçlar göstermiştir.<sup>[35]</sup> On sekiz hastanın katıldığı bir faz 1 doz yükseltme deneyi, bir hafta, üç ay ve altı ayda WOMAC skorlarında iyileşmeler buldu ve otolog kültürle genişletilmiş yağdan türetilmiş kök hücrelerle tedavi umut verici sonuçların olduğunu gösterdi.<sup>[30]</sup>

Stromal vasküler fraksiyonun osteoartrit için klinik uygulaması bir dizi çalışmada rapor edilmiştir. Garza ve ark., 39 hastadan oluşan çift kör, ileriye dönük, randomize kontrollü bir çalışmada stromal vasküler fraksiyon enjeksiyonlarını incelediler.<sup>[27]</sup> Hem altıncı hem de 12nci ayda, tedavi edilen dizler için WOMAC skorunda plaseboya kıyasla doza bağlı olarak anlamlı iyileşmeler vardı. Özellikle, yüksek doz tedavi grubu WOMAC skorunda başlangıça göre %89,5'lik bir iyileşmeye sahipti. Ancak 12 ayda yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ler eklem kıkırdağı kalınlığında ölçülebilir bir değişiklik göstermedi. Hong ve ark., 16 hastadan oluşan çift kör, ileriye dönük, randomize bir çalışmada SVF enjeksiyonunu hiyalüronik asit (HLA) enjeksiyonu ile karşılaştırdı. Hastaların bir dizine kör olarak SVF ve karşı dizine HLA enjeksiyonu yapıldı. Stromal vasküler fraksiyon uygulanan dizler, HLA ile karşılaştırıldığında bir yılda önemli ölçüde daha iyi WOMAC ve vizuel analog skala (*Visual Analogue Scale*, VAS) skorlarına sahipti ve bazı SVF uygulanan dizlerde kıkırdak onarımının MRG kanıtı olduğu da bildirildi.<sup>[36]</sup>

Kanıt düzeyi daha düşük çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Jo ve ark., SVF enjeksiyonlarından bir yıl sonra WOMAC, KOOS ve VAS skorlarında doza bağlı iyileşme ve ardından iki yıl sonra gerileme buldu.<sup>[37]</sup> Bu çalışmada, eklem kıkırdağı rejenerasyonu-

nun altı ayda MRG kanıtı da vardı, ancak bu iyileşme de iki yıl içinde kötüleşti. Osteoartroz için artroskopik debridman sırasında SVF enjeksiyonu alan 52 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, ortalama 15,3 aylık takipte "*International Knee Society*" skorlarında ve VAS skorlarında iyileşmeler bulundu.<sup>[38]</sup> Son olarak, sistematik bir inceleme, çalışmaların çoğunda kültürle genişletilmiş ADSC'ler yerine SVF kullandığını bulmuştur.<sup>[39]</sup> Ayrıca, birçok çalışmanın analizinde SVF'nin PRP veya fibrin yapı iskeleleriyle birlikte kullandığı görülmüş olup, bunun da SVF'nin bireysel etkisinin yorumlanmasını zorlaştırdığı açıktır.

Kültürle genişletilmiş ADSC tedavileri de tek aşamalı SVF tedavileriyle doğrudan karşılaştırıldığı bir çalışmada Yokota ve ark., ADSC enjeksiyonlu 42 hastanın ve SVF enjeksiyonlu 38 hastanın altı aylık sonuçlarını geriye dönük olarak karşılaştırmışlardır.<sup>[31]</sup> Her iki grupta da KOOS ve VAS skorlarında iyileşme olurken, ADSC grubunun istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmeye ilk üç ayda ulaştığı saptanmıştır. Bu sonucu doğrulamak için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Yenileyici tıbbın gün geçtikçe klinik uygulamaları artmaktadır. Artrozlu eklemlerde ve kıkırdak hasarlarında mevcut kullanımında ümit veren uygulamalar ve bildiriler olsa da kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Mazar M, Best TM, Cesaro A, Lespessailles E, Toumi H. Osteoarthritis biomarker responses and cartilage adaptation to exercise: A review of animal and human models. *Scand J Med Sci Sports* 2019;29(8):1072-82. [Crossref](#)
2. Woodell-May JE, Sommerfeld SD. Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis. *J Orthop Res* 2020;38(2):253-7. [Crossref](#)
3. Huebner K, Frank RM, Getgood A. Ortho-biologics for osteoarthritis. *Clin Sports Med* 2019;38(1):123-41. [Crossref](#)
4. Koga H, Engebretsen L, Brinchmann JE, Muneta T, Sekiya I. Mesenchymal stem cell-based therapy for cartilage repair: A review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17(11):1289-97. [Crossref](#)
5. Johnstone B, Hering TM, Caplan AI, Goldberg VM, Yoo JU. In Vitro Chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Exp Cell Res* 1998;238(1):265-72. [Crossref](#)
6. Smith AG. Embryo-derived stem cells of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:435-62. [Crossref](#)
7. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: Origins, phenotypes, lineage commitments, and trans-differentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17(1):387-403. [Crossref](#)



8. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991;9(5):641-50. [Crossref](#)
9. Can A. Searching for in vivo traces of mesenchymal stem cells and their ancestors. In: Turksen K, editor. Adults and embryonic stem cells. Humana Press; 2012. p. 11-24. [Crossref](#)
10. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissue. *Science* 1997;276(5309):71-4. [Crossref](#)
11. Huang JI, Kazmi N, Durbhakula MM, Hering TM, Yoo JU, Johnstone B. Chondrogenic potential of progenitor cells derived from human bone marrow and adipose tissue: A patient-matched comparison. *J Orthop Res* 2005;23(6):1383-9. [Crossref](#)
12. Kim SM, Lim JY, Park SI, Jeong CH, Oh JH, Jeong M, et al. Gene therapy using TRAIL-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells against intracranial glioma. *Cancer Res* 2008;68(23):9614-23. [Crossref](#)
13. Sherman BJ, Chahla J, Glowney J, Frank RM. The role of orthobiologics in the management of osteoarthritis and focal cartilage defects. *Orthopedics* 2019;42(2):66-73. [Crossref](#)
14. Chahla J, Mannava S, Cinque ME, Geeslin AG, Codina D, LaPrade RF. Bone marrow aspirate concentrate harvesting and processing technique. *Arthrosc Tech* 2017;6(2):441-5. [Crossref](#)
15. Chahla J, Dean CS, Moatshe G, Pascual-Garrido C, Serra Cruz R, LaPrade RF. Concentrated bone marrow aspirate for the treatment of chondral injuries and osteoarthritis of the knee: A systematic review of outcomes. *Orthop J Sports Med* 2016;4(1):232596711562548. [Crossref](#)
16. Ziegler CG, Van Sloun R, Gonzalez S, Whitney KE, DePhillipo NN, Kennedy MI, et al. Characterization of growth factors, cytokines, and chemokines in bone marrow concentrate and platelet-rich plasma: A prospective analysis. *Am J Sports Med* 2019;47(9):2174-87. [Crossref](#)
17. Caplan AI. The mesengenic process. *Clin Plast Surg* 1994;21(3):429-35. [Crossref](#)
18. Doyle EC, Wragg NM, Wilson SL. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020;28(12):3827-42. [Crossref](#)
19. Wilke MM, Nydam DV, Nixon AJ. Enhanced early chondrogenesis in articular defects following arthroscopic mesenchymal stem cell implantation in an equine model. *J Orthop Res* 2007;25(7):913-25. [Crossref](#)
20. Vangsness CT, Farr J, Boyd J, Dellaero DT, Mills CR, LeRoux-Williams M. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: A randomized, double-blind, controlled study. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(2):90-8. [Crossref](#)
21. Centeno CJ, Al-Sayegh H, Bashir J, Goodyear S, Freeman MD. A dose response analysis of a specific bone marrow concentrate treatment protocol for knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16(1):258. [Crossref](#)
22. Rodriguez-Fontan F, Piuze NS, Kraeutler MJ, Pascual-Garrido C. Early clinical outcomes of intra-articular injections of bone marrow aspirate concentrate for the treatment of early osteoarthritis of the hip and knee: A cohort study. *PM&R* 2018;10(12):1353-9. [Crossref](#)
23. Anz AW, Hubbard R, Rendos NK, Everts PA, Andrews JR, Hackel JG. Bone marrow aspirate concentrate is equivalent to platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis at 1 year: A prospective, randomized trial. *Orthop J Sports Med* 2020;8(2):232596711990095. [Crossref](#)
24. Kim JD, Lee GW, Jung GH, Kim CK, Kim T, Park JH, et al. Clinical outcome of autologous bone marrow aspirates concentrate (BMAC) injection in degenerative arthritis of the knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014;24(8):1505-11. [Crossref](#)
25. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2017;45(1):82-90. [Crossref](#)
26. Cotter EJ, Frank RM, Mandelbaum B. Management of osteoarthritis-biological approaches: Current concepts. *J ISAKOS* 2020;5:27-31. [Crossref](#)
27. Garza JR, Campbell RE, Tjoumakaris FP, Freedman KB, Miller LS, Maria DS, et al. Clinical efficacy of intra-articular mesenchymal stromal cells for the treatment of knee osteoarthritis: A double-blinded prospective randomized controlled clinical trial. *Am J Sports Med* 2020;48(3):588-98. [Crossref](#)
28. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: A brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther* 2017;8(1):145. [Crossref](#)
29. Southworth TM, Naveen NB, Nwachukwu BU, Cole BJ, Frank RM. Orthobiologics for focal articular cartilage defects. *Clin Sports Med* 2019;38(1):109-22. [Crossref](#)
30. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: A phase I dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med* 2016;5(7):847-56. [Crossref](#)
31. Yokota N, Hattori M, Ohtsuru T, Otsuji M, Lyman S, Shimomura K, et al. Comparative clinical outcomes after intra-articular injection with adipose-derived cultured stem cells or non-cultured stromal vascular fraction for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2019;47(11):2577-83. [Crossref](#)
32. Chu CR, Rodeo S, Bhutani N, Goodrich LR, Huard J, Irrgang J, et al. Optimizing clinical use of biologics in orthopaedic surgery: Consensus recommendations from the 2018 AAOS/NIH U-13 conference. *J Am Acad Orthop Surg* 2019;27(2):50-63. [Crossref](#)
33. Weber, A. E., Bolia, I. K., & Trasolini, N. A. (2021). Biological strategies for osteoarthritis: from early diagnosis to treatment. *International orthopaedics*, 45(2), 335-344. [Crossref](#)
34. Arshi A, Petrigliano FA, Williams RJ, Jones KJ. Stem cell treatment for knee articular cartilage defects and osteoarthritis. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2020;13(1):20-7. [Crossref](#)

35. Jorgensen C. Mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: The ADIPOA experience. *Orthop Proc* 2018;100(16):103.
36. Hong Z, Chen J, Zhang S, Zhao C, Bi M, Chen X, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: A double-blind randomized self-controlled trial. *Int Orthop* 2019;43(5):1123-34. **Crossref**
37. Jo CH, Chai JW, Jeong EC, Oh S, Kim PS, Yoon JY, et al. Intratendinous injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of rotator cuff disease: A first-in-human trial. *Stem Cells* 2018;36(9):1441-50. **Crossref**
38. Schiavone Panni A, Vasso M, Braile A, Toro G, De Cicco A, Viggiano D, et al. Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: Identification of a subpopulation with greater response. *Int Orthop* 2019;43(1):7-13. **Crossref**
39. Hurley ET, Yasui Y, Gianakos AL, Seow D, Shimozone Y, Kerkhoffs GMMJ, et al. Limited evidence for adipose-derived stem cell therapy on the treatment of osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26(11):3499-507. **Crossref**