



Kas-iskelet sistemi hastalıklarında stromal vasküler fraksiyon (SVF)

Stromal vascular fraction in musculoskeletal system diseases

Çağla Zübeyde Köprü¹, Petek Korkusuz², Feza Korkusuz³

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara

Yağ dokusu, kas-iskelet sistemi dokularının onarım ve rejenerasyonunda kullanılabilecek zengin hücre kaynağı içerir. Yağ dokusu olgun adipositlerin yanı sıra stromal vasküler fraksiyon (SVF) içeren çok işlevli bir organdır. SVF, yağ dokusundan çeşitli yöntemler sonucu elde edilen heterojen bir hücre topluluğu olarak adlandırılır. SVF pre-adiposit, mezenkimal kök hücre (MKH), perisit, endotel hücresi ve makrofajları içerir; özellikle yağ kökenli kök hücrelerden (ADSC) zengindir. ADSC, sedasyon ve lokal anestezi altında kolay izole edildiğinden kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelere (KI-MKH) alternatiftir. Yetişkin kök hücrelerinden yağ dokusu kökenli stromal/kök hücrelerin klinikte birçok avantajı bilindiği için son zamanlarda başta estetik amaçlı olmak üzere bu hücrelerin çeşitli hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başladığı görülmektedir. SVF ve MKH'ler doku iskeleleri üzerine eklenebilir ve sert doku (kemik ve kırık yaralanmaları) ya da yumuşak doku defektlerinde (yara ve yanıklarda) hasarlı dokunun onarımında kullanılabilir. SVF'nin anjiyojenik, immün düzenleyici (anti-inflamatuvar), farklılaşmayı tetikleyici ve ekstraselülüler doku onarımını uyarıcı özellikler göstermesi de rejenerasyon ve onarım mekanizmalarındaki etkinliğini artırır. Bu derlemenin amacı, SVF'nin özellikle kas-iskelet sistemi yaralanmaları ve hastalıklarında olmak üzere, tedavide kullanımına yönelik güncel gelişmeleri tartışmaktır.

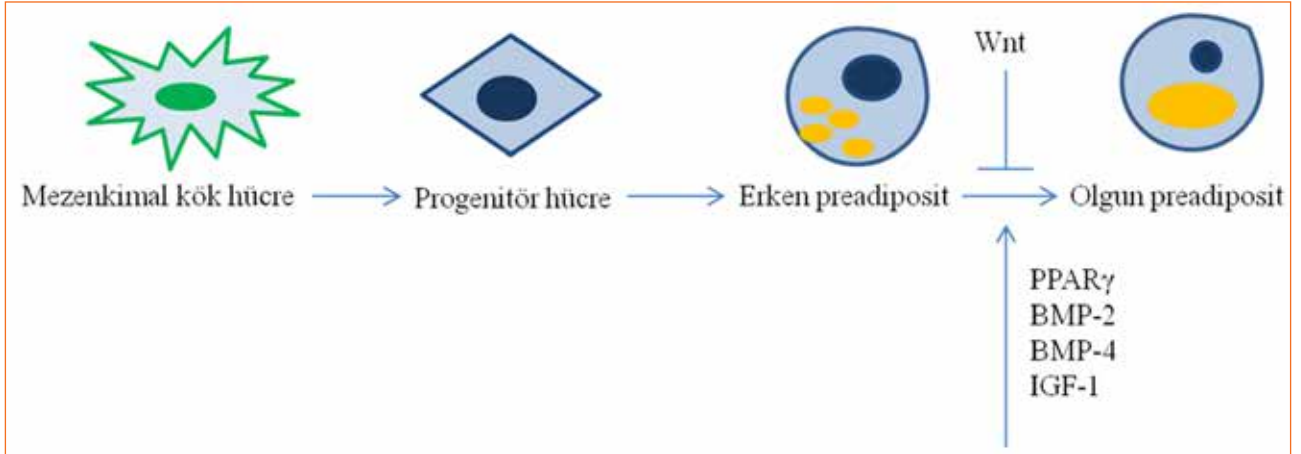
Anahtar sözcükler: yağ dokusu; stromal vasküler fraksiyon; mezenkimal kök hücre; osteoartrit; osteoporoz; kas-iskelet sistemi

Adipose tissue has rich cell source for using in tissue engineering and regenerative medicine. Adipose tissue is a multifunctional organ containing mature adipocytes and stromal vascular fraction (SVF). SVF is termed as a heterogeneous cell population that can be derived from adipose tissue by various methods. SVF includes preadipocytes, mesenchymal stem cells (MSCs), pericytes, endothelial cells and macrophages. But it is especially rich in adipose-derived stem cells (ADSC). ADSC is an alternative to bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs) because it can be easily isolated. It is known that these adipose tissue-derived stromal/stem cells are used in the treatment of various diseases because of many clinical advantages. These cells can be seeded on tissue scaffolds and used for repair of damaged tissue as in hard tissue (bone and cartilage defects) or soft tissue defects (scars and burns). The ability of SVF to stimulate angiogenic, immunoregulatory, differentiation triggering and extracellular production also increases the efficiency of regeneration and repair mechanisms. In this article, especially in the musculoskeletal diseases, the use of SVF and strategies for treatment will be discussed.

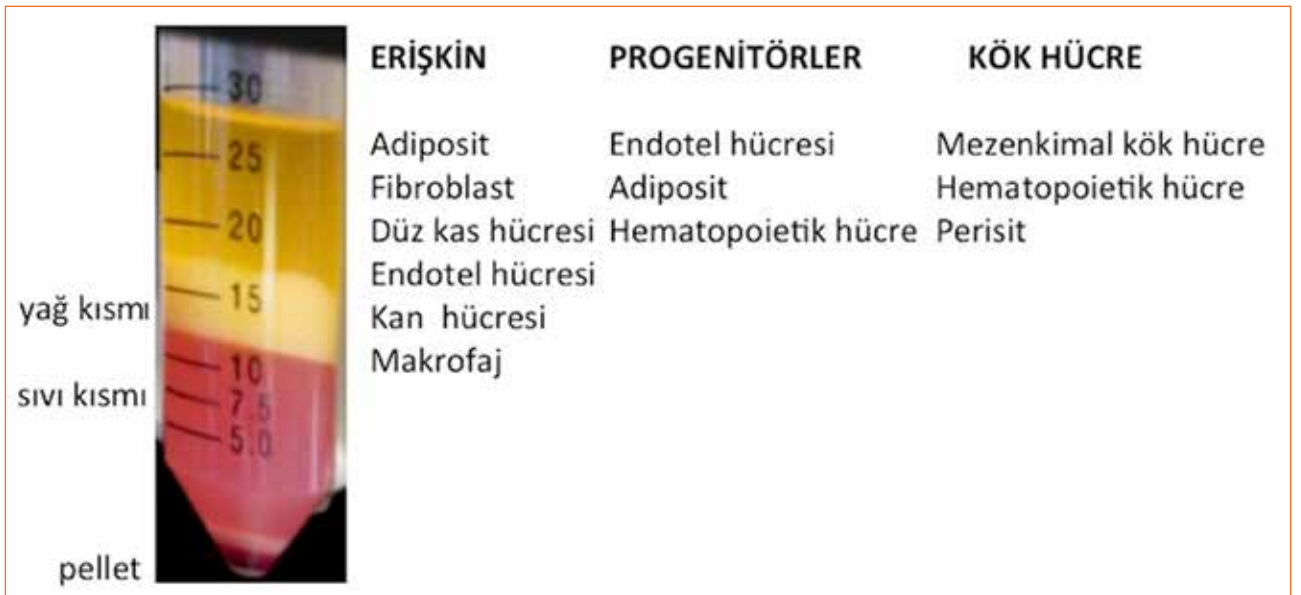
Key words: adipose tissue; stromal vascular fraction; mesenchymal stem cell; osteoarthritis; osteoporosis; musculoskeletal system

Enerji depolanmasından sorumlu olan beyaz yağ dokusu iki ana bileşenden oluşur: olgun adipositler ve stromal vasküler fraksiyon (SVF). MKH'lerden köken alan olgun adipositler farklılaşırken PPAR γ , BMP-2, BMP-4 IGF-1 gibi faktörlere ihtiyaç duyar ama Wnt ailesi üyeleri adipogenezin erken basamaklarını engeller (Şekil 1). ADSC'leri izolasyon sonrası kültüre edilmeden bulunduran SVF, ilk olarak

1964 yılında, Rodbell tarafından adipoz dokunun proteolitik enzimler ile sindirimi sonucu elde edilmiştir. *Liposuction* yöntemi ile elde edilen adipoz dokunun ekstraselülüler matriksi, kollajenaz enzimi ile sindirilir. Sindirim sonrası yapılan santrifüj işlemiyle elde edilen pellet SVF'dir.^[1] SVF; endotel hücresi, düz kas hücresi, eritrosit, lökosit, adiposit ve adipoz doku kökenli kök hücreleri içerir.^[1-3]



Şekil 1. Mezenkimal kök hücrelerin adipositlere farklılaşması (PPAR γ : peroxisome proliferator activated receptor gamma; BMP-2: bone morphogenic protein-2; BMP-4: bone morphogenic protein-4; IGF-1: insulin growth factor-1).



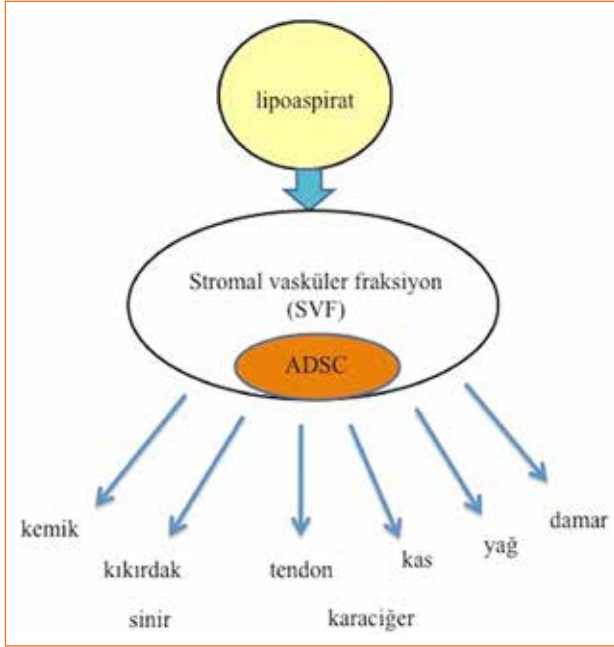
Şekil 2. SVF, birçok hücre tipinden oluşan heterojen bir hücre topluluğudur. Erişkin SVF'nin %9'unu düz kas, %7'sini endotel, %22'sini kan ve %23'ünü makrofaj hücreleri oluşturur. Adiposit ve fibroblast diğer hücrelerdir.

SVF; MKH, endotel öncülü hücre ve monosit/makrofajları içeren heterojen bir popülasyondur.^[4,5] Pre-adiposit, endotel öncülü hücre, düz kas hücresi, perisit, makrofaj ve fibroblast hücrelerini barındırır.^[4] Normal koşullarda, bu hücrelerin kültürü sonucu homojen bir mezodermal ya da MKH popülasyonu oluşur (Şekil 2).

MKH'lerin perivasküler bölgede kan damarları ile bağlantılı olarak yer aldığı düşünülür. Yağ dokusu kapiller damarlardan zengin olduğundan, bu bölge MKH'ler için iyi bir depodur. Yağ dokusundan izole edilmiş MKH'ler, burada adipoz doku kökenli kök hücreler

(ADSC) olarak adlandırılır.^[1-3] Bu hücreler, Zuk tarafından 2001 yılında karakterize edilmiştir.^[6] ADSC izolasyonu için tipik protokolda, beyaz yağ dokusundan kollajenaz sindirimi ve arkasından yüzen adipositleri ve pelletteki ADSC içeren SVF'yi ayırmak için santrifüj işlemi uygulanır.^[7,8] ADSC'ler, fibroblast benzeri işi görünümündedir ve kemik iliğinden izole edilen MKH'lerin özelliklerini gösterir.

ADSC'lerin ifade ettiği yüzey belirteçleri; CD9, CD10, CD13, CD29 (integrin β 1), CD44 (hiyaluronan), CD49 (integrin α 4), CD54, CD55, CD59, CD73,



Şekil 3. SVF, yağ aldırma aspiratlarının kollajenaz ile muamelesi sonrası yağ dokusundan elde edilir. SVF, %10-35 oranında ADSC ve lökosit gibi kan kökenli hücreleri içerir. (11 nolu kaynaktan geliştirilerek uyarlanmıştır)

CD90, CD105 (endoglin), CD106, CD146, CD166, HLA I, fibronektin, endomusin, ASMA, vimentin ve kollajen-I'dir.

ADSC'lerin ifade etmediği yüzey belirteçleri; CD11b, CD14, CD19, CD31, CD34, CD45, CD79 alfa, CD80, CD117 (cKit), CD133, CD144, HLA-DR, c-kit, MyD88, STRO-1, Lin ve HLA II'dir.

Yukarıda belirtilen belirteçlerden de anlaşılacağı gibi, ADSC'ler kemik iliği kaynaklı MKH'ler ile benzer öncül hücrelerden köken alır. Ancak, buna yönelik kesin bir deneysel sonuç bulunmamaktadır.^[9] ADSC'lerde HLA-DR ekspresyonunun görülmemesi, allojenik transplantasyonda doku reddini önler.^[9] Bu nedenle, ADSC'ler MKH'lere alternatif olarak kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda, SVF'deki mezenkimal kök/progenitor hücrelerin başarılı bir şekilde kültüre edilebildiği ve uygun koşullar altında adiposit, perisit, osteoblast, kondrosit ve miyoblastlara ve bu hücrelerin bulunduğu kemik, eklem kırıkdağı, tendon, iskelet kası ve yağ dokularına dönüşebildiği gösterilmiştir (Şekil 3).^[10,11] Bu nedenle MKH'ler, doku mühendisliği yaklaşımları ile birçok kalıtsal ya da kazanılmış, travmatik ya da dejeneratif kemik, eklem ve yumuşak doku hasarlarının tedavisinde kullanılır.^[9,12-14] Bu

hücreler aynı zamanda hücre iskeleleriyle birleştirilerek, sert ve yumuşak doku defektleri ile yara ve yanık tedavisinde de kullanılabilir.^[13]

Bir çalışmada, MKH'lerin SVF'de kemik iliğinden 500 kat daha fazla bulunduğu bildirilmiştir.^[15] Ayrıca, SVF'nin yağ dokusundan kolaylıkla elde edilebilmesi, kemik iliği kökenli MKH'lere alternatif olarak düşünülmesini sağlamıştır. Behfar ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada, SVF'nin kemik iliği kaynaklı MKH'lere alternatif olarak kullanılabilirliği, tendon yaralanmalarında gösterilmiştir.^[16] Bu çalışmaların yanı sıra, SVF'nin etkinliği kemik ve kırıkdam yaralanmalarında da gösterilmiştir. Kırıkdam yenilenmesinin araştırıldığı bir çalışmada, kemik iliği kökenli hücreler ile karşılaştırıldığında, yağ dokusu kökenli SVF'nin bolca kök hücre içerdiği ve farklı hücre tiplerine hızlıca dönüşebildiği saptanmıştır.^[17] Kim ve arkadaşları, SVF içeren MKH'lerin enjeksiyon sonrası etkinliğini ayak bileğinin osterokondral lezyonlarında incelemiş ve kırıkdam onarımının derecesini manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile belirlemiştir. Sonuçta, MKH içeren SVF hücrelerinin, kemik iliği uyarımı ile beraber kullanıldığında, kemik iliğinin yalnız uyarımına göre daha etkili oldukları bildirilmiştir.^[18] Aynı zaman diliminde kemik iliği, kordon kanı ve yağ dokusundan elde edilen MKH'lerin morfolojisi, immünofenotipi, MKH elde etme başarısı, koloni yoğunluğu ve farklılaşma kapasitesi karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.^[9] Taze izole edilen SVF'nin kemik büyümesine etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada, kemik hücrelerinin yenilenmesinde SVF ve bifazik kalsiyum fosfatla beraber kullanıldığında, yeni kemik oluşumu saptanamamıştır.^[19] SVF, kırıkdam doku yenilenmesinde de sıkça araştırılmaktadır. 2012 yılında yapılan bir çalışmada, trombositten zengin plazma (TZP) ile birlikte enjekte edilen SVF, farelerde eklem yenilenmesi sağlamıştır. Bu nedenle, eklem kırıkdağı hasarlarının tedavisinde TZP ile birlikte uygulanan SVF etkin rol oynayabileceği söylenebilir.^[20] Üzerinde hayvan çalışmalarının sıkça yapıldığı ADSC'lerin güvenilirliği, insan çalışmaları ile desteklenmelidir. Bu amaçla, TZP ile birlikte uygulanan SVF hücreleri birçok eklem bölgesine enjekte edilmiştir. Vizüel analog skalası (VAS) skorları ve MR sonuçlarına göre, ADSC/TZP tedavisinin güvenilir olduğu saptanmıştır.^[21] Yine 2012 yılında yapılan bir başka çalışmada, osteonekroz tedavisi amacı ile, ADSC ile birlikte TZP verilmiştir. Burada TZP, gerekli olan büyüme faktörleri ve farklılaşmayı tetikleyen faktörleri sağlar. Ayrıca, TZP'nin kemik uyarımı, kan damarları ve kondrositlerin oluşumunda da pozitif etkileri bulunmaktadır.^[22] Yapılan çalışma sonucunda kemik benzeri yapılar oluşmuştur ve bu, femoral baş osteonekroz tedavisi

için umut vaat etmektedir.^[23] 2011 yılında yapılan iki seri çalışmada ise, kalça osteonekrozu olan hastalara, ADSC, HA, TZP ve kalsiyum klorid karışımı enjekte edilmiş ve kemik hücrelerinin yenilediği görülmüştür. Aynı karışıma düşük dozda deksametazon eklendiğinde ise, diz osteoartriti (OA) olan hastalarda kırıkardak yenilenmesi belirlenmiştir.^[24]

SVF ile tedavide avantaj, sadece MKH barındırması değil aynı zamanda regülatuar T hücresi (Treg) de içermesidir. Adipoz doku, diğer periferik bölgelere göre daha fazla Treg barındırır. Çünkü, Treg'ler de anti-inflamatuvar özellikler gösterir. Bu iki hücrenin SVF şeklinde birlikte uygulanması immün toleransı artırır.^[25] Örneğin; romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalarda iyileşme gözlenmiş ve burada Treg'lerin etkinliğinden bahsedilmiştir.^[26]

ADSC'LERİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Fibroblast benzeri yapıda olan ADSC'lerin izolasyonu ve kültürü, farklı dokulardan elde edilen MKH'lerin kültürü ile benzerlik gösterir. ADSC'ler, adipositlere, miyositlere, kondrositlere ve osteositlere dönüşme kapasitesine sahiptir.^[9] Hücresel kompozisyon, tür, yaş, izolasyon yöntemi, kültür koşulları, pasaj sayısı gibi faktörler, ADSC'lerin proliferasyon oranını ve dönüşme kapasitesini etkiler.^[27] Örneğin; pasaj 0'da, insan ya da kemirici ADSC'leri %10'dan daha az miktarda CD31 içerir.^[27] Ameliyat tipi ve yağ dokusunun alındığı bölge, SVF'den elde edilen toplam canlı hücre sayısını etkileyebilir. Kemiricilerde SVF'nin hücre içeriği ve dönüşme kapasitesi yağ dokusunun bulunduğu yere göre farklılık gösterirken, insanlarda bu konuyla ilgili sınırlı bilgi vardır. Genel kabul gören pratik uygulama, abdominal bölgeden alınan yağ dokusundan SVF üretilmesi yönündedir.^[28] *Liposuction* yöntemi ile dokunun ayrıştırılması da genel kabul görmüştür.^[29] *Liposuction* sırasında, *tumescent* çözeltisinin kullanılması ve dört farklı bölgeden 100 mL civarında doku alınması önerilir.^[30] Farklı anatomik bölgelerde bulunan yağ dokusunun kendine özel metabolik özellikleri vardır ve bu da, uzun dönemde yağ greftlerinin karakterini etkiler. Bu nedenle, ileride yapılacak çalışmalarda, farklı anatomik bölgelerden elde edilen ADSC'lerin hücre tedavisi sonrası farklı metabolik ve hücresel davranışlar gösterip göstermeyeceği araştırılmalıdır.^[9]

SVF, lipoaspirat hücrelerinden ultrasonik kavitasyon ya da kollajenaz ile ayrılabilir. Kollajenaz enzimi ile SVF elde edilmesinde ise, adipoz doku enzim ile sindirilir ve santrifüj edilir. Elde edilen pellet SVF'dir.^[1] Daha sonra SVF hücreleri, akım sitometri cihazı ile ifade ettikleri belirteçlere göre ayrılır.

ADSC'ler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerini salgılar. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), VEGF, HGF ve IGF-1'in ADSC'lerden uyarımını artırır. ADSC'lerin proliferasyonunu düzenleyen moleküler mekanizmaların bilinmesi, izolasyon ve kültür prosedürlerinin geliştirilmesinde yardımcı olacaktır.^[9]

ADSC'LERİN KLİNİK UYGULAMALARI

MKH'ler, kök hücre kaynağı olarak sıkça kullanılır. Fakat, klinik uygulamalarda fazla sayıda hücreye ihtiyaç duyulduğundan, kemik iliği aspirasyonu uygulanmaktadır.^[31] Kemik iliği kaynaklı MKH'lerin kırıkardak yenilenmesinde etkili oldukları bilinmektedir. Fakat klinik uygulamalarda, pahalı olması ve aspirasyonun ağırlı olması gibi nedenlerden ötürü dezavantajlıdır.^[32] MKH'lere alternatif olarak yetişkin kök hücre kaynağını çokça bulunduran yağ dokusu bu nedenle gündemdedir. ADSC'ler kemik iliği kökenli MKH'lere göre daha kolay elde edilebilir ve daha ucuzdur.^[6] Yağ dokudan köken alan SVF, kendini yenileyen hücre popülasyonları içerir ve bu nedenle, birçok hastalığın tedavi sürecinde ve yaralanmış dokuların yenilenmesinde etkilidir.^[5]

OA, eklem kırıkardağının dejenerasyonu ile giden yaygın bir hastalıktır.^[5] Son yıllarda yapılan çalışmalarda SVF'nin OA'lı hastaların acı ve inflamasyonunun azaltılmasındaki etkinliği araştırılmaktadır. Diz OA'sı olan hastalarda adipoz kökenli SVF'nin ağrıyı azalttığı ve fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.^[33]

Eklem kırıkardağı hasarına neden olan dejeneratif hastalıkların başında gelen OA'nın tedavisinde MKH'lerin güvenilir ve etkin olduğu, hayvan deneylerinde gösterilmiştir.^[34] Kemik iliği ve yağ dokusundan izole edilebilen MKH'ler farklılık gösterebilmektedir. ADSC'ler uzun dönem kültürlerde genetik olarak daha kararlıdır ve yüksek çoğalma kapasitesi vardır. Standart *liposuction* yöntemiyle elde edilen yağ dokusundan izole edilen SVF, %1-4 oranında MKH içerir. SVF hücreleri, klinikte taze olarak çoğaltmaya ihtiyaç duyulmadan kullanılabilir. Taze olarak kullanılabilen hücreler, *ex vivo* bir işlemden geçirilmediğinden, MKH'lere göre daha avantajlıdır.^[35] Otolog adipoz kökenli SVF hücre tedavisi OA'da sıkça kullanılmakta ve klinik skorlama testlerinde iyileşme görülmektedir. Tablo 1'de, OA tedavisinde kullanılan SVF hücreleri ile ilgili çalışmalara örnekler verilmiştir.^[5,18,35-37]

In vitro deneyler ve klinik çalışmalara dayanılarak, ADSC'lerin klinikte sıkça kullanıldığı bilinmektedir. Klinikte ADSC'lerin kullanıldığı ve en çok rapor edilen hastalıkların başında, meme konstriksiyonu ve fistül tedavisi gelmektedir. Tablo 2'de SVF ve ADSC'lerin

Tablo 1. OA tedavisinde kullanılan SVF hücreleri ile ilgili çalışmalara örnekler

Uygulanan işlem	Uygulanan bölge	Hasta grubu	Sonuç	Kaynak
MKH içeren SVF	Ayak bileği	Talusu osteokondral lezyonlu hastalar (OLT)	OLT tedavisinde kullanılabilir.	Kim, 2014
SVF+ plazma	Diz ve kalça eklemi	1114 grade 2-4 OA	Enfeksiyon ve kanser gelişmemiş, KOSS/HOSS, Ağrı, yürüyüş ve hareket artmıştır.	Michalek, 2015
SVF	Diz	Grade 2-3 OA	Enfeksiyon görülmemiş, ağrı azalmıştır.	Garza, 2015
SVF+TZP+HA	Diz	OA	Kıkırdak benzeri doku yenilenmesi, acı ve fonksiyonel kaybın azalması saptanmıştır.	Pak, 2016
SVF+TZP	Diz	Grade 2 ya da 3 OA	WOMAC skorları ve acıda azalma, Lysholm ve VAS skorlarında artış gözlenmiştir.	Nguyen, 2016

Tablo 2. SVF ve ADSC'lerin kullanıldığı klinik çalışmalar (38)

Hastalık	Dizayn	Çalışma tipi	Sonuç	Kaynak
Meme rekonstrüksiyonu	Otolog SVF	Faz IV	Tamamlanmış	NCT00616135 ^a
Koroner hastalık	Otolog SVF	Faz I	Devam ediyor	NCT00426868 ^a
Fistül	Otolog ADSC	Faz I ve II	Tamamlanmış	NCT00992485 ^a
Spinal kord yaralanması	Otolog ADSC	Faz I	Tamamlanmış	NCT01274975 ^a
Diyabet	Otolog ADSC	Faz I ve II	Bilinmiyor	NCT00703599 ^a

^aklinik denemeler web sitesinde tanımlayıcı: <http://clinicaltrials.gov>

kliniğe kullanıldığı çalışmalara örnekler verilmiştir.^[38] Otolog SVF'nin kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarındaki etkinliği, halen yapılan birçok çalışma ile gösterilmekte ve bu nedenle SVF, hücre bazlı tedavi seçenekleri arasında tercih edilmektedir.

SONUÇ

SVF, kas-iskelet sistemi dokularının onarım ve rejenerasyonunda kullanılabilecek zengin hücre kaynağı içerir. Stromal vasküler fraksiyonun içindeki hücrelerin yaklaşık %30'u kök hücre özelliği gösterir. Bu hücrelerin inflamasyonu azaltıcı ve immüniteyi düzenleyici etkileri belirgindir. Çoğunlukla, trombositten zengin plazma ile birlikte kullanıldığında doku onarıcı özellik gösterdikleri belirlenmiştir. Bu hücreler osteoartrit tedavisinde, kaynama yokluğunda ve femur başı avasküler nekrozu gibi hastalıkların tedavisinde deneysel amaçla kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Kasir R, Vernekar VN, Laurencin CT. Regenerative Engineering of Cartilage Using Adipose-Derived Stem Cells. *Regen Eng Transl Med* 2015;1(1):42-9. [Crossref](#)
- Köprü ÇZ, Korkusuz P, Vargel İ, Korkusuz F. Stromal vasküler fraksiyon. In: Korkusuz F, editor. *Temel Bilimler ve Araştırma Kitabı*. Ankara: Pelin Ofset; 2016. p.265-71.
- Köprü ÇZ, Korkusuz P, Vargel İ, Korkusuz F. Stromal vasküler fraksiyon. In: Taşer ÖF, Tuncay I, editörler. *Eklem İçeri Enjeksiyonlar*. İstanbul: İTK Basım; 2016. p.51-62.
- Ghidoni I, Chlapanidas T, Bucco M, Crovato F, Marazzi M, Vigo D, Torre ML, Faustini M. Alginate cell encapsulation: new advances in reproduction and cartilage regenerative medicine. *Cytotechnology* 2008;58:49-56. [Crossref](#)
- Garza JR, Maria DS, Palomera T, Dumanian GA, Dos-Anjos S. Use of Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction to Treat Osteoarthritis of the Knee: A Feasibility and Safety Study. *J Regen Med* 2015;4:1. [Crossref](#)
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7(2):211-28. [Crossref](#)
- Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007;100(9):1249-60. [Crossref](#)
- Silva KR, Liechocki S, Carneiro JR, Claudio-da-Silva C, Maya-Monteiro CM, Borojevic R, Baptista LS. Stromal-vascular fraction content and adipose stem cell behavior are altered in morbid obese and post bariatric surgery ex-obese women. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:72. [Crossref](#)
- Schäffler A, Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells -basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells* 2007;25(4):818-27. [Crossref](#)

10. Koh YJ, Koh BI, Kim H, Joo HJ, Jin HK, Jeon J, Choi C, Lee DH, Chung JH, Cho CH, Park WS, Ryu JK, Suh JK, Koh GY. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):1141–50. [Crossref](#)
11. Yoshimura K, Sato K, Matsumoto D. Cell-assisted lipotransfer for breast augmentation: grafting of progenitor-enriched fat tissue. In: Shiffman MA, editor. *Autologous Fat Transfer*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p.261–71. [Crossref](#)
12. Aydın HM, Korkusuz P, Vargel I, Uçkan D, Guzel E, Cavusoglu T, Kilic E, Pişkin E. Investigation of polymer/mesenchymal stem cell constructs for cranial defects: 6-months in vivo study. *J Bioactive and Compatible Polymers* 2011;26(2):207–21.
13. Korkusuz P, Kose S, Kopru CZ. Biomaterial And Stem Cell Interactions: Histological Biocompatibility. *Curr Stem Cell Res Ther* 2016;11(6):475–86.
14. Bölgen N, Korkusuz P, Vargel İ, Kılıç E, Güzel E, Çavuşoğlu T, Uçkan D, Pişkin E. Stem cell suspension injected HEMA-lactate-dextran cryogels for regeneration of critical sized bone defects. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2014;42(1):70–7. [Crossref](#)
15. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol* 2006;24(4):150–4. [Crossref](#)
16. Behfar M, Javanmardi S, Sarrafzadeh-Rezaei F. Comparative study on functional effects of allotransplantation of bone marrow stromal cells and adipose derived stromal vascular fraction on tendon repair: a biomechanical study in rabbits. *Cell J* 2014;16(3):263–70.
17. Jang Y, Koh YG, Choi YJ, Kim SH, Yoon DS, Lee M, Lee JW. Characterization of adipose tissue-derived stromal vascular fraction for clinical application to cartilage regeneration. In *Vitro Cell Dev Biol Anim* 2015;51(2):142–50. [Crossref](#)
18. Kim YS, Lee HJ, Choi YJ, Kim Y, Koh YG. Does an injection of a stromal vascular fraction containing adipose-derived mesenchymal stem cells influence the outcomes of marrow stimulation in osteochondral lesions of the talus? A clinical and magnetic resonance imaging study. *Am J Sports Med* 2014;42(10):2424–34. [Crossref](#)
19. They A, Bléry P, Malard O, Pilet P, Sourice S, Corre P, Guicheux J, Weiss P, Espitalier F. Role of the stromal vascular fraction from adipose tissue in association with a phosphocalcic scaffold in bone regeneration in an irradiated area. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(7):1169–76. [Crossref](#)
20. Van Pham P, Hong-Thien Bui K, Quoc Ngo D, Tan Khuat L, Kim Phan N. Transplantation of nonexpanded adipose stromal vascular fraction and platelet-rich plasma for articular cartilage injury treatment in mice model. *J Med Eng* 2013;2013:7.
21. Pak J, Chang JJ, Lee JH, Lee SH. Safety reporting on implantation of autologous adipose tissue-derived stem cells with platelet-rich plasma into human articular joints. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:337. [Crossref](#)
22. Parsons P, Hesselden K, Butcher A, Maughan J, Milner R, Horner A. The biological effect of platelet rich-plasma on the fracture healing process. *Orthopaedic Proceedings* 2009;91B(Suppl II):293.
23. Pak J. Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads. *Pain Physician* 2012;15(1):75–85.
24. Pak J. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. *J Med Case Rep* 2011;5:296. [Crossref](#)
25. Rodriguez JP, Murphy MP, Hong S, Madrigal M, March KL, Minev B, Harman RJ, Chen CS, Timmons RB, Marleau AM, Riordan NH. Autologous stromal vascular fraction therapy for rheumatoid arthritis: rationale and clinical safety. *Int Arch Med* 2012;5:5. [Crossref](#)
26. Ichim TE, Harman RJ, Min WP, Minev B, Solano F, Rodriguez JP, Alexandrescu DT, De Necochea-Campion R, Hu X, Marleau AM, Riordan NH. Autologous stromal vascular fraction cells: a tool for facilitating tolerance in rheumatic disease. *Cell Immunol* 2010;264(1):7–17. [Crossref](#)
27. Lin CS, Xin ZC, Deng CH, Ning H, Lin G, Lue TF. Defining adipose tissue-derived stem cells in tissue and in culture. *Histol Histopathol* 2010;25(6):807–15. [Crossref](#)
28. Perdisa F, Gostyska N, Roffi A, Filardo G, Marcacci M, Kon E. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Articular Cartilage: A Systematic Review on Preclinical and Clinical Evidence. *Stem Cells Int* 2015;2015:597652. [Crossref](#)
29. Housman TS, Lawrence N, Mellen BG, George MN, Filippo JS, Cervený KA, DeMarco M, Feldman SR, Fleischer AB. The safety of liposuction: results of a national survey. *Dermatol Surg* 2002;28(11):971–8.
30. Bunnell BA, Flaatt M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. *Methods* 2008;45(2):115–20. [Crossref](#)
31. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284(5411):143–7.
32. Fortier LA, Potter HG, Rickey EJ, Schnabel LV, Foo LF, Chong LR, Stokol T, Cheetham J, Nixon AJ. Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(10):1927–37. [Crossref](#)
33. Koh YG, Jo SB, Kwon OR, Suh DS, Lee SW, Park SH, Choi YJ. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2013;29(4):748–55. [Crossref](#)
34. Keerthi N, Chimutengwende-Gordon M, Sanghani A, Khan W. The potential of stem cell therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Curr Stem Cell Res Ther* 2013;8(6):444–50.
35. Michalek J, Moster R, Lukac L, Proefrock K, Petrasovic M, Rybar J, Capkova M, Chaloupka A, Darinskas A, Michalek J Sr, Kristek J, Travník J, Jabandziev P, Cibulka M, Holec M, Jurik M, Skopalik J, Kristkova Z, Dudasova Z. Autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells application in patients with osteoarthritis. *Cell Transplant* 2015. [Crossref](#) [Epub ahead of print]
36. Pak J, Lee JH, Park KS, Jeong BC, Lee SH. Regeneration of Cartilage in Human Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Autologous Extracellular Matrix. *Biores Open Access* 2016;5(1):192–200. [Crossref](#)
37. Nguyen PD, Tran TD, Nguyen HT, Vu HT, Le PT, Phan NL, Vu NB, Phan NK, Van Pham P. Comparative Clinical Observation of Arthroscopic Microfracture in the Presence and Absence of a Stromal Vascular Fraction Injection for Osteoarthritis. *Stem Cells Transl Med* 2016. pii: sctm 2016–0023. [Crossref](#) [Epub ahead of print]
38. Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells* 2012;30(5):804–10. [Crossref](#)