



Yağ doku kaynaklı kök hücre uygulamaları

Adipose tissue derived stem cell applications

Olca Güler^{1,2}

¹Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Memorial Sağlık Grubu Şişli Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Mezenkimal kök hücreler, kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde son yıllarda yaygın kullanılmaya başlamıştır. Mezenkimal kök hücre kaynağı olarak sıklıkla kemik iliği yanında, giderek artan bir hızla yağ dokusu da kullanılmaktadır. Yağ doku kaynaklı kök hücreler kültüre edilerek uygulandığı gibi, farklı hücre ve ekstraselüler matris karışımı olan stromal vasküler fraksiyon (SVF) formunda da uygulanmaktadır. Stromal vasküler fraksiyon çabuk elde edilmesi, ucuz olması, uygulama kolaylığı ve farklı dokulara dönüşüm kapasitesi nedeniyle kemik, eklem ve yumuşak doku hasarlarının tedavisinde uygulama alanı bulmuştur. Alınan yağ dokusunun enzimatik veya mekanik yolla ayrıştırılması ile SVF elde edilebilir. Stromal vasküler fraksiyon içerdiği kök hücre ve ekstraselüler matris sayesinde kıkırdak rejenerasyonu, tendon ve kemik doku iyileşmesinde etkin olabileceğini ve klinik semptomlarda kısa dönem azalma sağlayabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak tedavide etkinliğini ortaya koymak için kanıt düzeyi yüksek, hasta takip süresi uzun olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: mezenkimal kök hücre; yağ doku; stromal vasküler fraksiyon; osteoartrit; kemik

Mesenchymal stem cells have been started to be used widely as the treatment of musculoskeletal disorders in recent years. As a source of mesenchymal stem cells, adipose tissue has begun to be used more and more in addition to bone marrow. Adipose tissue derived stem cells may be applied as cultivated but also as stromal vascular fraction which is comprised of different cells and extracellular matrix. Since stromal vascular fraction (SVF) is fast derived, cheap, practical, capable to differentiate various tissues it bears capability to be used for bone, muscle and soft tissue damages. Stromal vascular fraction can be derived from adipose tissue by enzymatic or mechanical processes. There are studies which support the effectiveness of SVF on tendon and bone tissue healing and cartilage regeneration by means of its stem cell and extracellular matrix ingredients. However, to prove the effectiveness as treatment studies with high evidence level and long term follow up are needed.

Key words: mesenchymal stem cell; adipose tissue; stromal vascular fraction; osteoarthritis; bone

Kas-iskelet sistemi hastalıkları tüm yaş gruplarında sık görülmekte ve hastaların tedavilerinde birçok farklı yöntem uygulanmaktadır.^[1] Uygulanan tedavi yöntemlerinin bir çoğu sadece hastaların şikâyetlerini belli bir süre ortadan kaldırmak amacıyla uygulanmaktadır. Hasarlanmış veya yaralanmış dokuların iyileşmesinde, kök hücre tedavileri son yıllarda yaygın kullanılmaya başlamıştır. Ortopedi ve travmatoloji alanında da eklem ve kas doku hasarlarının tedavisinde kök hücre tedavisi rutin uygulamalar arasında yerini almaya başlamıştır.^[1]

Embriyonik ve erişkin olmak üzere iki ana gruba ayrılan kök hücreler, yağ doku, kemik iliği, plasenta, amniyotik sıvı ve göbek kordonundan elde edilmektedir. Ortopedi ve travmatoloji alanında daha sık kullanılan erişkin kök hücreler olarak bilinen otolog mezenkimal kök hücre (MKH)'ler kültüre edilerek veya kültüre edilmeden uygulanabilmektedir. Kültüre edilerek uygulanan MKH'ler saflaştırılarak yüksek sayıda hücre sayısı elde edilme avantajı olmakla birlikte, aşamalı süreç gerektirmesi klinik kullanımda yaygınlaşmasını sınırlamaktadır. Kültüre edilmeden uygulanan MKH'ler ise ucuz olması, hızlı ve kolay elde edilmesi

İletişim / Contact: Prof. Dr. Olca Güler • **E-posta / E-mail:** olcayguler77@gmail.com

ORCID iD: Olca Güler, 0000-0002-0022-0439

Geliş / Received: 1 Haziran 2022 • **Kabul / Accepted:** 24 Temmuz 2022

ile çabuk uygulanması nedeniyle klinik pratikte yaygın kullanılmaktadır.^[1]

Mezenkimal kök hücreler, genellikle kemik iliği ve yağ dokudan elde edilmektedir. Kemik iliği sıklıkla kök hücre kaynağı olarak kullanılmakla birlikte, pahalı olması ve aspirasyonunun ağırlı olması gibi dezavantajları nedeniyle, yağ doku kaynaklı kök hücrelerin kullanımı gündeme gelmiştir.^[2] Yağ dokudan elde edilen kök hücreler klinik uygulamalarda iki şekilde kullanılmaktadır. Yağ dokudan kültüre edilerek elde edilen kök hücre formuna yağ doku kaynaklı kök hücre (YDKH), kültüre edilmeden elde edilen ve farklı hücreleri içeren bir karışımda stromal vasküler fraksiyon (SVF) olarak adlandırılır.^[3,4]

YAĞ DOKU KAYNAKLI MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

Yağ dokusu; adipositler, mezenkimal kök hücreler, endotel, immün sistem ve nöral hücreler içermektedir. Yağ doku yoğun vasküler dokuya sahip olmakla birlikte özellikle kök hücrelerin etrafında yaygın kapiller ağlar mevcuttur. Bu nedenle mezenkimal kök hücrelerin perivasküler bölgede kan damarlarıyla bağlantılı olduğu düşünülür. Yağ doku kapiller damarlardan zengin olduğundan, bu bölge iyi bir MKH deposudur.^[1] Daha kolay elde edilmesi, yağ dokusunda gram başına düşen kök hücre sayısının ve canlılığının kemik iliğine yakın olması nedeniyle yağ doku, mezenkimal kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır. Kemik iliğinden, kordon kanından ve yağ dokusundan elde edile MKH'lerin, morfolojisi, immünofenotipi, MKH elde etme başarısı, koloni yoğunluğu ve farklılaşma kapasiteleri karşılaştırıldığında grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.^[5]

Yağ doku kaynaklı kök hücreler, Zuk tarafından 2001 yılında karakterize edilmiştir.^[3] Yağ doku kaynaklı MKH izolasyonu tipik protokolde, beyaz yağ dokusundan kolajenaz enzimiyle sindirimi, ardından yüzen adipositler ve pelletteki YDKH içeren SVF ayırmak için santrifüj işlemi uygulanarak elde edilmiştir.^[3] Yağ doku kaynaklı kök hücrelerin ve stromal vasküler fraksiyonun içermesi gereken hücresel belirteçleri; Hücresel Tedavi Uluslararası Topluluğu ile Adipoz Tedavi ve Bilim Uluslararası Federasyonu tarafından tanımlanmıştır.^[6] Yağ doku kaynaklı MKH'lerde hücre canlılık oranının >%90'dan, SVF'de canlılık oranının ise >%70'den fazla olması beklenmektedir. Stromal vasküler fraksiyon hücre yüzey belirteçleri; CD13, CD29, CD44, CD73 ve CD90 pozitif (>%40), CD34 pozitif (>%20) olması yanında CD20, CD45'in negatif olması beklenir. Yağ doku kaynaklı MKH yüzey belirteçleri; CD13, CD29, CD44, CD73, CD90 ve CD105 pozitif, CD31, CD45 ve CD235a'nın negatif olması beklenir.^[5-7] Bu belirteçlerden anlaşılacağı üzere yağ doku kaynaklı MKH'ler kemik iliği kaynaklı MKH'lere benzer öncül hücrelerden

köken alır. Ancak hâlâ net ortaya koyacak çalışmalar mevcut değildir. Yağ doku kaynaklı MKH'lerde HLA-DR ekspresyonunun olmaması allojenik doku reddini önlemektedir.^[2,5]

Farklı anatomik bölgelerdeki yağ dokusunun özel metabolik özellikleri vardır, günümüzde yağ dokusu en sık karın, uyluk, kalça, gövde yanları, kollar ve boyun bölgelerinden elde edilmektedir.^[8] Yağ doku genel olarak aspirasyonu (*suction*) veya açık cerrahi ile alınmaktadır.^[2] Özellikle yağ doku aspirasyonu (*liposuction*) sırasında özel çözeltilerin kullanılması yağ doku elde edilmesinde kolaylık sağlayabilmektedir.^[9]

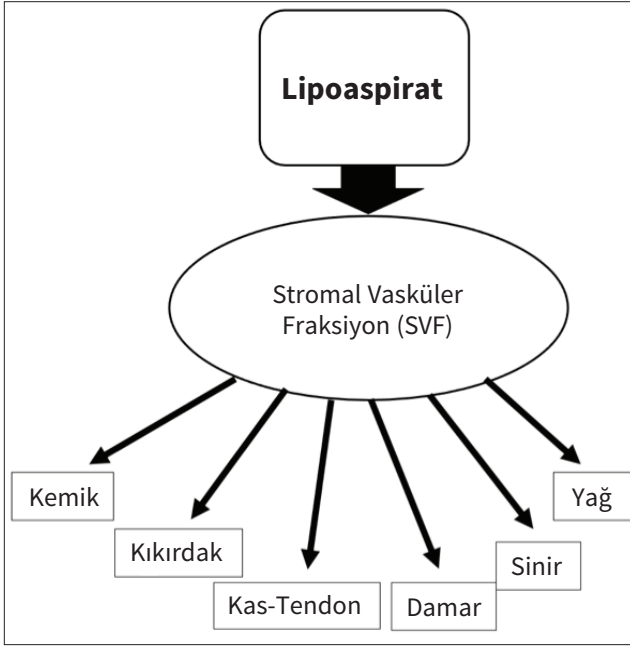
Yağ dokusunun her gramında yaklaşık 500.000 ile iki milyon arasında çekirdekli hücreler içermektedir.^[10] Her 1 gram (gr) yağ dokuda ortalama 5.000 ile 200.000 arasında YDKH bulunmaktadır. Kişilerin yağ dokuların yoğunluğu veya içeriğindeki farklılıklara bağlı olarak değişmekle birlikte teorik olarak 100 gr yağ dokudan ortalama 0,5-20 milyon YDKH içeren SVF elde edilebilir (1:12). Hastadan alınması gereken yeterli kök hücre içeren yağ doku miktarı konusunda fikir birliği olmamakla birlikte 20-200 gr yağ dokusunun yeterli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^[11] Yağ dokusu miktarının fazla olması hastaya uygulanan kök hücre sayısının fazla olmasına katkı sağladığından tedavi etkinliğini artırmaktadır.^[11]

Yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin kültüre edildiğinde adiposit, perisit, osteoblast, kondrosit ile miyoblastlara ve bu hücrelerin bulunduğu kemik, eklem kıkırdığı, tendon, iskelet kası ve yağ dokularına dönüşebildiği gösterilmiştir (Şekil 1).^[2]

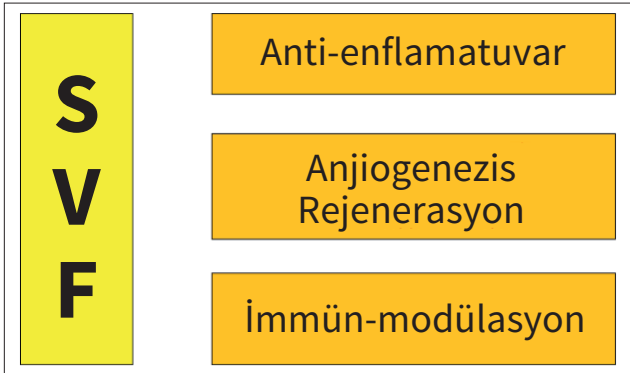
Yağ doku kaynaklı MKH'lerin ilk klinik uygulamaları travmatik kalvaryal kemik defektlerinin tedavisinde olmuştur.^[12] 2011 yılında Pak ve ark. cerrahi uygulamada insan kıkırdak ve kemik rejenerasyonunda SVF tedavisini başarıyla uyguladıklarını çalışmalarının ardından, yağ doku kaynaklı MKH içeren SVF ortopedi ve travmatoloji alanında kullanılmaya başlamıştır.^[13] Yağ doku kaynaklı kök hücreler, yağ dokusu alınmasını takiben laboratuvar ortamında kültüre edilip çoğaltıldıktan sonra uygulanmaktadır.^[14]

STROMAL VASKÜLER FRAKSİYON

Stromal vasküler fraksiyon, ilk olarak 1964 yılında Rodbell tarafından yağ dokunun proteolitik enzimlerle sindirimiyle elde edilmiştir. Yağ dokunun ekstraselüler matriksi kollajenaz enzimi ile sindirilir ve pelet halinde SVF elde edilir.^[15] Stromal vasküler fraksiyon içinde; perisit, fibroblastlar, preadipozit, monosit, makrofaj, eritrosit, lökosit, ekstraselüler matriks ve yağ doku kaynaklı kök hücre yer almaktadır.^[2] Yağ doku kaynaklı kök hücre



Şekil 1. Lipoaspirattan elde edilen stromal vasküler fraksiyon farklı dokulara dönüşebilmektedir.



Şekil 2. Stromal vasküler fraksiyon (SVF)'un anti-enflamatuvar, anjiogenezis, rejenerasyon ve immün-modülasyon özellikleri mevcuttur.

releri içeren SVF, heterojen hücre popülasyonu içermesine bağlı olarak anti-enflamatuvar etkiyi, epitelizeasyonu, anjiogenezisi, rejenerasyon ve immüno-modülasyonu sağlayabilmektedir (Şekil 2).^[16]

Stromal vasküler fraksiyon, farklı hücrelerin karışımı ve ekstraselüler maktriksten oluşmaktadır.^[1] Stromal vasküler fraksiyonun en önemli parçası içerdiği mezenkimal kök hücrelerdir. Mezenkimal kök hücre sayısı; yağ dokusunun alındığı bölge, yaş, cinsiyet ve izolasyon yöntemine göre değişkenlik gösterebilir.^[2] Stromal vasküler fraksiyondaki hücre oranlarının, %2-10 arasında YDKH, %7-30 arasında endotelial hücre, %50 oranında fibroblast ve %63 oranında hematopoetik hücreden oluşması beklenir.^[1,10]

Stromal vasküler fraksiyondaki kök hücre sayısının önemi yanında, içerdiği diğer componentlerde doku iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır.^[1] Stromal vasküler fraksiyonda hücrelerin dışında ekstraselüler matris içerir.^[10,13] Ekstraselüler matris içinde birçok sitokin ve büyüme faktörü içermektedir.^[1,11] Kök hücreler; sitokin, büyüme faktörleri ve kemokinler salgılayarak progenitör hücrelerin değişimini olumlu etkiler. Stromal vasküler fraksiyon içinde kök hücrelerin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerini salgılaması doku iyileşme sürecinde önemli rol oynamaktadır. Doku iyileşmesinde kök hücre etkisini açıklayan diğer bir teori de enjekte edilen kök hücrelerin, uygulandıkları doku içine adapte olduğu ve içinde bulunduğu dokuya dönüşebileceğini savunmaktadır.^[1,4,17] Stromal vasküler fraksiyon, kemik, kıkırdak ve kas doku rejenerasyon kapasitesine sahip olduğu belirlendikten sonra yıllar içerisinde yavaş yavaş klinik kullanıma girmiştir.^[1,4]

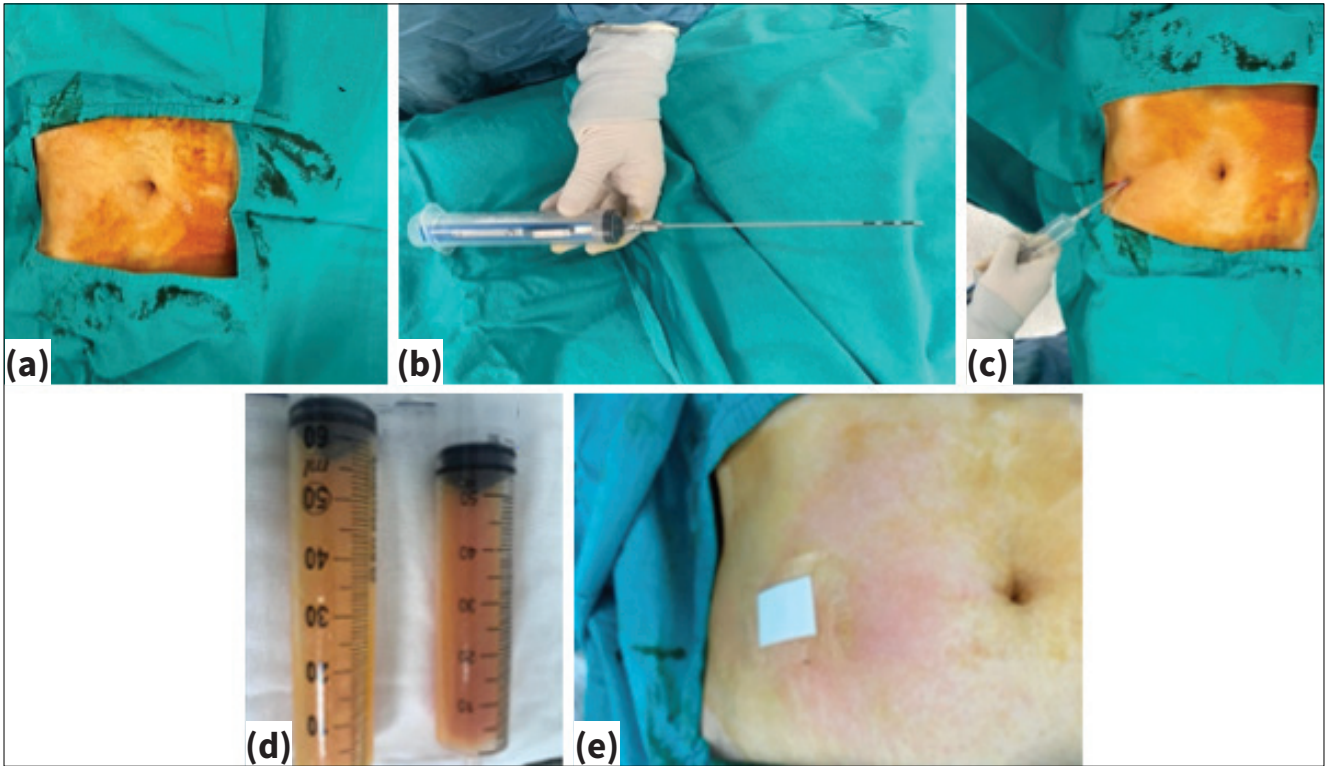
Yağ doku kaynaklı kök hücrelerin uyguladıkları doku veya eklemden ne kadar süre kaldığı net değildir. Uygulandıktan kısa süre sonra kök hücreleri içeren sıvının büyük bir kısmı hızlıca rezorbe olmaktadır. Yağ doku kaynaklı kök hücreler çatı (scaffold) veya benzeri taşıyıcıyla uygulandıklarında canlı kalma sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir.^[1]

Stromal vasküler fraksiyonun diğer önemli bir avantajı da içerisinde regülatuar T (Treg) hücresi içermesidir. Yağ doku diğer perifer bölgelere göre daha fazla Treg hücresi içermektedir. Treg hücreler anti-enflamatuvar özellik göstermektedir. Treg ve mezenkimal kök hücreler birlikte uygulandığında immün toleransı artırmaktadır.^[18] Stromal vasküler fraksiyonun romatoid artritli hastalarda klinik iyileşme görülmesinin Treg hücrelerinin etkinliğinin önemli olduğu vurgulanmıştır.^[19]

Yağ doku kaynaklı kök hücre içeren SVF farklı tip hücrelerin yanında eritrosit, lökosit ve kollajenaz içermektedir. Lökosit, eritrosit hücrelerinin sağlam veya parçalarının ve/veya kollajenazın SVF içinde olması enjeksiyon yapılan bölgede şişlik gibi komplikasyonlara sebebi olabileceği bildirilmiştir.^[1,19,20]

Stromal Vasküler Fraksiyonun Hazırlanması

Otolog yağ doku kaynaklı SVF hazırlanmasında ilk aşama yağ dokusunun aspirasyonu (*liposuction*) yöntemiyle elde edilmesidir. Elde edilen yağ dokusu lipoaspirat olarak adlandırılmaktadır (Şekil 3). Stromal vasküler fraksiyonun elde edilmesinde sıklıkla mekanik ve enzimatik ayrıştırma yöntemleri kullanılmaktadır.^[16,19] İki tekniği karşılaştıran çalışmalarda, mekanik izolasyon yön-



Şekil 3.a-e. SVF'yi hazırlamak için yağ dokunun elde edilmesi: Hastanın karın bölgesinin boyanması ve örtülmesi (a), yağ dokunun aspirasyonu için kullanılan enjektör sistemi (b), yağ dokusunun aspirasyon sistemi ile alınma işlemi (c), elde edilen lipoaspiratın görünümü (d), aspirasyon yapılan bölgenin pansuman ile kapatılması (e).

temlerinin enzimatik izolasyon yöntemlerine göre; hücre sayısı ve canlılık oranının daha düşük olduğunu ancak kök hücre aktivite düzeyinin yüksek olduğunu, ayrıca daha ucuz, hızlı ve kolay elde edildiği bildirilmiştir.^[1,21]

Mekanik Ayrıştırma Yöntemi

Mekanik ayrıştırma yönteminde çalkalama, titreşim veya santrifüj teknikleri uygulanmaktadır. Farklı firmaların farklı teknikleri mevcuttur. Mekanik ayrıştırma yönteminde filtrasyon, santrifüj, kırmızı kan hücre parçalama, mekanik çalkalama, titreşim ve ultrasonik kavitasyon uygulanmaktadır. Sıklıkla enjektöre çekilen lipoaspirat içerisinde üç farklı filtre bulunan döner göbek mekanizması bulunan küp şeklinde aparat kullanılır. Lipoaspirat sırasıyla 1000 mikrondan başlayarak 500 mikrona kadar özel filtrelerden geçirilerek yağ doku tam olarak parçalanır. Elde edilen parçalanmış aspirat eritrositten kurtulmak ve kontaminasyonu engellemek için tampon çözeltide bekletilir. Ardından santrifüje SVF birikmesi için iç bükey kapaklı özel kaplarda santrifüj edilir. Santrifüj sonrası SVF kısmı, yağ doku ve tampon çözeltiden ayrıştırılmış olur. Bu yöntemin en büyük

dezavantajı perivasküler alandan kök hücrelerin yeterince ayrıştırılamamasıdır.^[7]

Enzimatik Ayrıştırma Yöntemi

Lipoaspiratın enzimatik ayrıştırma yönteminde kollajenaz veya tripsin gibi enzimler kullanılabilir.^[1,21] Enzimatik ayrıştırmada en sık kollajenaz kullanılmaktadır. Kollajenez yardımıyla matriksten MKH ayrıştırılarak yağ doku kaynaklı kök hücre elde edilir.^[3,4] Üç-dört kez uygulanan santifüj ve dilüsyon işlemlerinin ardından kollajenaz ile yıkanan lipoaspirattan son ürün olan SVF elde edilmiş olur (Şekil 4). Enzimatik ayrıştırmada, yüksek miktarda kollajenaz kullanımı kök hücreler için öldürücüdür, düşük miktarda kollajenaz kullanımı ise sayı ve fonksiyonel olarak yetersiz kök hücre elde edilmesine neden olmaktadır.^[22] Kullanılacak kollajenaz konsantrasyon değerinin hakkında farklı bilgiler mevcuttur.^[1,21] Uygun şekilde enzimatik yöntem uygulandığında gram yağ doku başına 100.000 ile bir milyon civarında çekirdekli hücre ve %80'den fazla canlılık elde edilebilir. Bu yöntemin süreç isteyen, pahalı ve yasal prosedürleri fazla olan bir yöntem olması dezavantaj olabilir.^[16]



Şekil 4. Lipoaspiratın ayrıştırılması sonrası en alt bölgede yer alan (kırmızı alan) pelet kısım SVF olarak adlandırılır.

YAĞ DOKU KAYNAKLI KÖK HÜCRENİN KLİNİK UYGULAMALARI ve SONUÇLARI

Osteoartritte Yağ Doku Kaynaklı Kök Hücre Kullanımı

Osteoartrit, eklem kıkırdağının dejenerasyonu ile giden yaygın bir hastalıktır.^[23] Osteoartrit tedavisinde, yağ doku kaynaklı kök hücre kullanımının temel amacı, hasarlı kıkırdak dokunun rejenerasyonunu sağlamaktır. Yağ doku kaynaklı MKH'nin ister SVF formu olsun ister kültür formu olsun osteoartritteki kıkırdak rejenerasyonunu sağlama potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir. Yağ doku kaynaklı SVF'nin osteoartritle hastaların klinik şikayetlerini azaltmada etkin olduğu belirtilmiştir.^[1,24] Ancak yapılan çalışmaların çoğu yeterli kanıt düzeyine sahip değildir.^[1]

Kıkırdak yenilenmesinin incelendiği bir çalışmada, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerle karşılaştırıldığında yağ

doku kaynaklı SVF'nin bolca kök hücre içerdiği ve farklı hücrelere hızlıca dönüşebildiği saptanmıştır.^[25] Stromal vasküler fraksiyon tek başına eklem içi uygulanabileceği gibi açık veya artroskopik cerrahi sırasında yapılan gerekli işlemlerle birlikte uygulanabilmektedir. Eklem içi enjeksiyon olarak diz eklem kıkırdak hasarlarında erken dönem klinik sonuçlarının ümit verici olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^[26]

Aletto ve ark.'nın yirmi dört klinik çalışmayı inceleyen sistematik derleme çalışmalarında, diz osteoartritle hastalarda uygulanan eklem içi SVF tedavisinin klinik ve radyolojik sonuçlarının yüz güldürücü olduğunu belirtmişlerdir.^[27]

Kim ve ark. diz osteoartritle hastalarda eklem içi yağ doku kaynaklı kök hücre ve SVF enjeksiyon tedavisini inceleyen beş randomize kontrollü çalışmayı içeren güncel meta-analizlerinde, hastaların erken dönemde klinik ve radyolojik sonuçlarını irdelemişlerdir. Diz osteoartritle hastaların tedavisi sonrası 6-12 aylık sürede diz ağrılarında azalma ve fonksiyonel skorlarında iyileşme elde edildiği bildirilmiştir. Radyolojik sonuçlarda ise kıkırdak rejenerasyonunun sınırlı oranda sağlandığı görülmüştür. Yazarlar, diz osteoartritle hastalıklarda eklem içi uygulanan SVF ve yağ doku kaynaklı kök hücre tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.^[27,28]

Bolia ve ark.'nın 10 çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında diz osteoartrit tedavisinde eklem içi uygulanan SVF ile kemik iliği kaynaklı aspirat konsantrasyonunu sonuçları değerlendirilmiştir. Her iki yöntemin kısa dönem sonuçlarının iyi olduğunu belirtmişler ancak SVF tedavisinin daha etkin olduğu bulunmuştur. Ayrıca, her iki yöntemin radyolojik sonuçlarının yeterli olmadığı tespit edilmiştir.^[29]

Trombositten zengin plazma (TZP) ile birlikte yağ doku kaynaklı kök hücre uygulanan farelerde eklem kıkırdak yenilenmesi elde edilmiştir. Trombositten zengin plazmayla birlikte yağ doku kaynaklı kök hücre uygulamasının insanlarda da kıkırdak yenilenmesinde etkin bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.^[29,30]

Menisküs Yırtığı Tedavisinde Yağ Doku Kaynaklı Kök Hücre Kullanımı

Menisküs yırtık tedavisinde, konservatif veya cerrahi tedavi sık uygulanmaktadır. Yırtık yerleşimi ve şekli uygunsa artroskopik menisküs tamiri veya artroskopik menisektomi uygulanabilir. Menisküs yaralanmasının iyileşmesinde mezenkimal kök hücrenin etkin rol oynayabileceği bildirilmiştir.^[29-31] Bu umut verici sonuçlar menisküs yırtıklarının iyileşmesini veya tamir başarısını artır-

mak amacıyla yağ doku kaynaklı kök hücre uygulamaları etkin olabileceği bildiren vaka serileri olmakla birlikte kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.^[32]

Talus Osteokondral Lezyonların Tedavisinde Yağ Doku Kaynaklı Kök Hücre Kullanımı

Kim ve ark., talus osteokondral lezyonlarının tedavisinde, kemik iliği uyarım tekniği ile birlikte yağ doku kaynaklı kök hücre enjeksiyonu uygulanan hastaların kırık onarım derecesinin tek başına kemik iliği uyarım uygulananlardan daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.^[33]

Kemik İyileşmesinde ve Kemik Rejenerasyonda Yağ Doku Kaynaklı Kök Hücre Kullanımı

Kemik dokunun kendini iyileştirme ve rejenerasyon kapasitesi mevcuttur. Bununla birlikte bazı hastalıkların destek tedavisinde SVF kullanımı uygulanmaya başlanmıştır.^[1,31]

Femur başı avasküler nekrozu (FBAVN) genç erişkinleri etkileyen bir hastalıktır ve femur başında çökme ve kalça artrozuyla sonuçlanabilmektedir.^[1,31] Yağ doku kaynaklı kök hücreler içeren SVF'nin FBAVN tedavisinde etkin olabileceği fikri güncel olmaya başlamıştır. Osteonekroz tedavisi amacıyla TZP ve yağ doku kaynaklı kök hücre içeren SVF'nin birlikte uygulanmasıyla kemik uyarımı, kan damarları ve kondrositlerin oluşumunda olumlu etkisi olduğu ve kemik iyileşmesinde etkin olabileceği öngörülmüştür.^[34] Pak ve ark., yağ doku kaynaklı kök hücre içeren SVF, TZP, hyalüronik asit ve kalsiyum klorid karışımının enjekte edilmesiyle kemik hücrelerinde yenileme tespit edilmiştir.^[1,13]

Tendon ve Ligaman İyileşmesinde Yağ Doku Kaynaklı Kök Hücre Kullanımı

Yumuşak dokuların özellikle de tendon ve ligaman sorunlarının çözümünde birçok farklı tedavi uygulanmaktadır.^[1] Yumuşak doku özellikle kronik tendon sorunlarında, kök hücre ve/veya TZP gibi biyolojik tedaviler son yıllarda ön plana çıkmaya başlamıştır. Yağ doku kaynaklı kök hücreler ve SVF'nin hayvan deneylerinde tendon iyileşmesinde etkin olduğu tespit edilmiştir.^[1,35] Yağ kaynaklı kök hücre kullanımı tendon ve ligaman sorunlarının kalıcı çözümü açısından umut vaat etmektedir.^[36] Behfar ve ark., yağ doku kaynaklı SVF'nin, tendon yaralanmalarının tedavisinde kemik iliği kaynaklı MKH'lere alternatif olabileceğini belirtmişlerdir.^[37] Aşil tendinopatilerin tedavisinde yağ doku kaynaklı kök hücre kullanımının etkin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. De Girolamo ve ark. yaptıkları kronik aşil tendinopatisi hastaları içeren prospektif randomize çalışmalarında SVF ile TZP'yi karşılaştırmışlardır. Her iki grubun erken dönem klinik

sonuçlarının benzer olduğunu, ancak SVF grubunda klinik iyileşmenin daha hızlı olduğu görülmüştür.^[38]

SONUÇ

Yağ doku kaynaklı kök hücre içeren SVF, kas ve iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde başarı sağlayabilecek zengin kök hücre kaynağına sahiptir. Stromal vasküler fraksiyon içindeki hücrelerin enflamasyonu azaltıcı ve immüniteyi düzenleyici etkileri mevcuttur. Eklem kırık, kemik ve yumuşak doku yaralanmalarının tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Yapılacak kanıt düzeyi yüksek ve uzun takipli çalışmalar sayesinde gelecekte yağ doku kaynaklı kök hücre tedavisinin klinik uygulamalarda yaygınlaşabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pak J, Lee JH, Park KS, Park M, Kang LW, Lee SH. Current use of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells for orthopedic applications. *J Biomed Sci* 2017;24(1):9. [Crossref](#)
2. Köprü ÇZ, Korkusuz P, Korkusuz F. Kas-iskelet sistemi hastalıklarında stromal vasküler fraksiyon (SVF). *TOTBİD Derg* 2017;16:276-81. [Crossref](#)
3. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7(2):211-28. [Crossref](#)
4. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002;13(12):4279-85. [Crossref](#)
5. Schaffler 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](#)
6. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007;100:1249-60. [Crossref](#)
7. Hong KY. Fat grafts enriched with adipose-derived stem cells. *Arch Craniofac Surg* 2020;21(4):211-8. [Crossref](#)
8. 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](#)
9. Bunnell BA, Flaas M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose derived stem cells: Isolation, expansion and differentiation. *Methods* 2008;45(2):115-20. [Crossref](#)
10. Baer PC, Geiger H. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: Tissue localization, characterization, and heterogeneity. *Stem Cells Int* 2012;2012:812693. [Crossref](#)
11. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 2014;32(5):1254-66. [Crossref](#)
12. Lendeckel S, Jödicke A, Christophis P, Heidinger K, Wolff J, Fraser JK, et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: Case report. *J Cranio Maxillofac Surg* 2004;32(6):370-3. [Crossref](#)

13. Pak J. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with adipose-tissue derived stem cells: A case series. *J Med Case Rep* 2011;7(5):296.
14. 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](#)
15. 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](#)
16. Tiryaki KT, Mekanik ve enzimatik yöntem ile izole edilen stromal vasküler fraksiyonun yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin in vitro incelenmesi. *J Ist Faculty Med* 2020;83(3):241-6. [Crossref](#)
17. Ferro F, Spelat R, Falini G, Gallelli A, D'Aurizio F, Puppato E, et al. Adipose tissue-derived stem cell in vitro differentiation in a three-dimensional dental bud structure. *Am J Pathol* 2011;178(5):2299-310. [Crossref](#)
18. Rodriguez JP, Murphy MP, Hong S, Madrigal M, March KL, Minev B, et al. Autologous stromal vascular fraction therapy for rheumatoid arthritis: rationale and clinical safety. *Int Arch Med* 2012;5:5. [Crossref](#)
19. Ichim TE, Harman RJ, Min WP, Minev B, Solano F, Rodriguez JP, et al. Autologous stromal vascular fraction cells: a tool for facilitating tolerance in rheumatic disease. *Cell Immunol* 2010;264(1):7-17. [Crossref](#)
20. 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](#)
21. Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *Springerplus* 2015; 4:713. [Crossref](#)
22. Soriano RA, Lamblet H, Mohammadi SA, Torfi H. optimization of rocheliberase TM research grade (highly purified collagenase) in the enzymatic digestion of human adipose tissue for the isolation of stem and regenerative cells. Irvine: Roche Diagnostic Cooperation; 2013.
23. 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.
24. Koh YG, Jo SB, Kwon OR, Suh DS, Lee SW, Park SH, et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2013;29(4):748-55. [Crossref](#)
25. Jang Y, Koh YG, Choi YJ, Kim SH, Yoon DS, Lee M, et al. 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](#)
26. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2019;8(6):504-11. [Crossref](#)
27. Aletto C, Francesco O, Maffulli N. Knee intra-articular administration of stromal vascular fraction obtained from adipose tissue: A systematic review. *J Clin Orthop Trauma* 2022;25:101773. [Crossref](#)
28. Kim KI, Kim MS, Kim JH. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stem cells or stromal vascular fractions: Are they effective for patients with knee osteoarthritis? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 2022;3635465211053893. [Crossref](#)
29. Bolia IK, Bougioukli S, Hill WJ, Trasolini NA, Petrigliano FA, Lieberman JR, et al. Clinical efficacy of bone marrow aspirate concentrate versus stromal vascular fraction injection in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med* 2022;50(5):1451-61. [Crossref](#)
30. 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. [Crossref](#)
31. Horie M, Sekiya I, Muneta T, Ichinose S, Matsumoto K, Saito H, et al. Intra-articular injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect. *Stem Cells* 2009;27(4):878-87. [Crossref](#)
32. Pak J, Lee JH, Lee SH. Regenerative repair of damaged meniscus with autologous adipose tissue-derived stem cells. *Biomed Res Int* 2014;2014:436029. [Crossref](#)
33. 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](#)
34. Pak J. Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads. *Pain Physician* 2012;15(1):75-85. [Crossref](#)
35. Polly SS, Nichols AEC, Donnini E, Inman DJ, Scott TJ, Apple SM, et al. Adipose-derived stromal vascular fraction and cultured stromal cells as trophic mediators for tendon healing. *J Orthop Res* 2019;37(6):1429-39. [Crossref](#)
36. Rabago D, Best TM, Zgierska AE, Zeisig E, Ryan M, Crane D. A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. *Br J Sports Med* 2009;43(7):471-81. [Crossref](#)
37. 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.
38. de Girolamo L, Grassi M, Vigan M, Orfei CP, Montrasio UA, Uselli F. Treatment of achilles tendinopathy with autologous adipose-derived stromal vascular fraction: Results of a randomized prospective clinical trial. *Orthop J Sport Med* 2016;4(7):Suppl 4. [Crossref](#)