



# Kıkırdak lezyonlarında mezenkimal kök hücre uygulamaları: Kemik iliği ve yağ kökenli kök hücreler

## Mesenchymal stem cell applications in chondral lesions: Bone marrow and adipose derived stem cells

Alper Kaya, Edip Yılmaz, Berhan Bayram

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Kıkırdak dokusunun kanlanma ve iyileşme yetersizliği nedeniyle kıkırdak lezyonlarında tanı ve tedavi seçenekleri kesin sınırlara sahip değildir. Hastanın yaşı, aktivite düzeyi, beklentisi, ekstremitenin dizilimi, stabilitesi, kıkırdak lezyonunun lokalizasyonu ve evresi gerek konservatif gerekse cerrahi yöntemler için birbiri içine geçen bazı algoritmalar içerse de daha çok hastaya özel tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Konservatif ve cerrahi tedaviler arasında kök hücre uygulamaları da yer almaktadır ve yöntemin detayları ve sonuçları hakkında erken dönem bilgiler elde edilmeye başlanmıştır. Yağ veya kemik iliği kökenli kök hücrelerin kıkırdak dokusuna dönüşme yeteneği, doğru hazırlama ve uygulama tekniklerinin araştırılmasını gerektirmektedir. Elde edilen hücreler diğer hücrelerden çeşitli yöntemlerle ayrıştırıldıktan sonra enjeksiyonla ekleme uygulanmakta veya kıkırdak çatı implantlarına yerleştirilerek kıkırdak lezyonu onarılabilmektedir. Yöntemin iki aşamalı otolog kondrosit implantasyonu yerine geçebilme olasılığı kök hücrelere olan ilgiyi arttırmaktadır. Çalışmalar her ne kadar ümit verici olsa da gerek klinik skorlar ve hasta memnuniyeti, gerekse radyolojik ve histolojik olarak kıkırdağa dönüşme ve iyileşmenin değerlendirilmesi daha fazla sayıda ve uzun dönem takipli araştırmaların sonuçlarıyla mümkün olabilecektir.

**Anahtar sözcükler:** kıkırdak defektleri; osteoartrit; mezenkimal kök hücre; kemik iliği; yağ dokusu; stromal vasküler fraksiyon

Diagnosis and treatment options in cartilage lesions do not have definite limits due to the insufficiency of blood supply and healing of the cartilage tissue. Although the patient's age, activity level, expectation, alignment of the extremity, stability, localization, and stage of the cartilage lesion include some overlapping algorithms for both conservative and surgical methods, more patient-specific treatment methods are applied. Stem cell applications are also included among conservative and surgical treatments, and early information about the details and results of the method has begun to be obtained. The ability of adipose or bone marrow-derived stem cells to transform into cartilage tissue requires investigation of correct preparation and application techniques. After the obtained cells are separated from other cells by various methods, they are applied to the joint by injection, or the cartilage lesion can be repaired by implanting them on cartilage scaffolds. The possibility that this treatment can replace two-stage autologous chondrocyte implantation increases the interest in stem cells. Although the studies are promising, evaluation of clinical scores and patient satisfaction, as well as radiological and histological transformation into cartilage and healing will be possible with the results of more studies and long-term follow-up.

**Key words:** chondral defects; osteoarthritis; mesenchymal stem cells; bone marrow; adipose tissue; stromal vascular fraction

**K**ıkırdağın avasküler yapısı ve kondrositlerin kendini yenileyebilme kapasitelerinin düşük olması nedeniyle kıkırdak sorunlarının çözümündeki zorluklar ve arayışlar hâlen sürmektedir.<sup>[1,2]</sup> Kıkırdak lezyonları tedavi edilmediği takdirde osteoartrite dönüşebilmekte ve bunun sonucunda eklem hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı gibi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilen

semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle erken evrelerde kıkırdak lezyonlarını saptamak, tanı koymak ve doğru tedavi stratejisiyle ilerlemek önemlidir.<sup>[3]</sup> Kıkırdak lezyonlarında hastaya ve kıkırdak lezyonuna ait özelliklere ve evrelere göre birçok tedavi yöntemi vardır. Bunların bir kısmı konservatif ve koruyucu tedaviler, bir kısmı ise kıkırdağa benzer bir doku oluşturmaya yarayan

**İletişim / Contact:** Prof.Dr. Alper Kaya • **E-posta / E-mail:** alperkaya@yahoo.com

**ORCID ID:** Alper Kaya, 0000-0003-1156-9334 • Edip Yılmaz, 0000-0002-5059-0593 • Berhan Bayram, 0000-0003-3777-5611

**Geliş / Received:** 31 Ekim 2022 • **Revizyon / Revised:** 4 Ocak 2023, 14 Ocak 2023 • **Kabul / Accepted:** 16 Ocak 2023

genellikle cerrahi tedavilerdir. Kök hücre uygulamaları her iki tedavi grubunun arasında yer alan güncel, üzerinde çalışmaların sürdüğü tedavi seçeneklerinden sayılabilir. Özellikle hastanın kendi kıkırdak hücrelerinin kültürde çoğaltılarak tekrar hastanın hasarlı kıkırdağına nakledildiği iki aşamalı, özel teknik ve olanaklar gerektiren ve sınırlı uygulanabilen otolog kondrosit implantasyonuna alternatif yöntemler üzerinde yoğun çalışmalar sürmektedir.

Günümüzde giderek gelişen doku mühendisliği sayesinde, yapılan in-vitro ve hayvan çalışmalarıyla kök hücrelerin yaralanmış veya hasarlı dokularda rejeneratif etkiyle iyileşme sağlayabildiği ve bu kök hücrelerin kıkırdak, kemik gibi birçok dokuya dönüşebildiği gösterilmiştir.<sup>[4]</sup> Bu tedavilerde yaygın olarak kullanılan mezenkimal kök hücreler (MKH) ilk olarak kemik iliğinden izole edilmiş ve daha sonra yapılan çalışmalarda yağ dokusundan da izole edilebildikleri gösterilmiştir.<sup>[4]</sup> Günümüzde kıkırdak lezyonlarında ve osteoartrit tedavisinde kullanılan MKH çoğunlukla kemik iliği veya yağ dokudan izole edilmektedir ve bu tedavi yöntemi kıkırdak lezyonlarında mevcut tedavilerin sağlayamadığı iyileşmeyi sağlama potansiyelini taşımaktadır.<sup>[5,6]</sup>

## KÖK HÜCRELERİN ÖZELLİKLERİ

Kök hücreler yaşamın embriyonik, fetal ve yetişkin aşamalarında bulunan farklılaşmamış hücrelerdir. Bu kök hücreler farklılaşma potansiyellerine göre uygun ortam ve şartlar altında farklılaşarak doku ve organları oluşturabilir veya hasarlı dokuda doku tamirinde görev alabilir. Kök hücrelerin en temel özellikleri; çoğalabilme ve farklı hücre tiplerine dönüşebilme yeteneğidir. Kök hücreler biyolojik kaynağına göre embriyonik kök hücreler ve yetişkin tip kök hücreler olarak ikiye ayrılmaktadır.<sup>[7]</sup> Embriyonik kök hücreler; endoderm, mezoderm ve ektodermden köken alan ve tüm farklılaşmış hücre tiplerine dönüşebilen pluripotent kök hücrelerdir. Embriyonik kök hücrelerin tüm hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği olması heyecan uyandırır da etik ve yasal nedenlerden dolayı kullanım alanları kısıtlıdır.<sup>[8]</sup> Erişkin tip kök hücreler farklılaşmış hücrelerin içinde bulunan indiferansiye hücrelerdir. En iyi bilinen erişkin kök hücre kaynağı kemik iliği olup, hematopoetik kök hücre ve MKH olmak üzere iki çeşit kök hücre grubu barındırmaktadır. Hematopoetik kök hücreler kan dokusu hücrelerine dönüşürken MKH kemik, kıkırdak, yağ ve kas gibi bağ dokusu hücrelerine dönüşebilmektedir.<sup>[7]</sup> Yıllar içinde yapılan çalışmalarda MKH'lerin sadece kemik iliğinde olmayıp sinovya, dermis ve bağ dokusu matriksinde olduğu da tespit edilmiş ve özellikle yağ dokusunda önemli miktarda MKH olduğu gösterilmiştir.<sup>[4]</sup> Yağ dokusunun insan vücudunda geniş bir alan kaplaması ve kolay ulaşılabilmesi nedeniyle son zamanlarda önemli bir MKH kaynağı hâline gelmiştir.

## MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

Mezenkimal kök hücreler erişkin tip multipotent kök hücreler olup; kemik iliği, kas dokusu, yağ dokusu, sinovyal membran, periost, deri, göbek kordonu ve plasenta gibi birçok bağ dokudan izole edilebilir.<sup>[9]</sup> İzole edildiği dokuya göre hem farklılaşma kapasiteleri hem de elde edilen kök hücre miktarı farklılık gösterebilmektedir.<sup>[10]</sup> Bunun yanında MKH'lerin izolasyon yöntemleri, kültür koşulları ve çeşitli büyüme faktörleri ile olan etkileşimi bu hücrelerin farklılaşma, çoğalma ve immünojenik özelliklerini etkilemektedir.<sup>[11]</sup> Yapılan bir çalışmada kemik iliğinden elde edilen MKH'lerin sıklığı 50.000 hücrede 1 civarında olduğu bunun yanında yağ dokusundaki MKH'lerin sıklığı 100 hücrede bir civarında olduğu bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Mezenkimal kök hücreler uygun ortam ve şartlarda kıkırdak, kemik, kas, tendon ve yağ dokuya dönüşebilmelerinden dolayı bu konu üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada kemik iliği, yağ dokusu, periost ve sinovyal sıvıdan alınan MKH'lerin kıkırdağa farklılaşması karşılaştırılmış ve sinovyal sıvıdan alınan MKH'lerin en fazla kondrogenez özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Kern ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise kemik iliği, yağ dokusu ve göbek kordonu kanından alınan MKH'lerin morfolojisi, farklılaşması ve izolasyonu karşılaştırılmış, göbek kordundan alınan kök hücrelerin yağ dokusuna farklılaşmadığı ve izolasyon verimliliği düşük olduğu görülürken, kemik iliği ve yağ dokusundan alınan kök hücrelerin daha kolay izole edilebildiği ve en yüksek MKH oranının da yağ dokusunda olduğu gösterilmiştir.<sup>[14]</sup> Mezenkimal kök hücreler iyi farklılaşma ve çoğalabilme yeteneğinin yanında çok güçlü immün-modülatör ve anti-enflamatuvar etkilere de sahiptir.<sup>[10]</sup> Mezenkimal kök hücrelerin immün düzenleyici ve rejeneratif aktivitelere sahip geniş bioaktif moleküller salgıladığı iyi bilinmektedir.<sup>[15]</sup> Doğrudan hücre-hücre etkileşimi veya salgıladıkları çeşitli sitokinler, anti-enflamatuvar mediatörler veya immün-regülatör mediatörler ile doku iyileşmesinde oldukça etkilidirler.<sup>[16]</sup> Mezenkimal kök hücrelerin bu tüm özelliklerinden dolayı günümüzde osteoartritte, lokal kıkırdak hasarında veya diğer doku tamirlerinde kullanılmaları mümkündür.

Mezenkimal kök hücreler birçok dokudan izole edilebildiği gibi klinik tedavilerde sıklıkla kemik iliği ve yağ dokusundan elde edilen aspiratlar kullanılmaktadır. Bu iki yöntemin izolasyon tekniklerinin farklı olmasına karşın hücre kültüründeki davranışları, büyüme hızları ve hücre yüzey belirteçleri açısından benzerlik göstermektedirler.<sup>[17]</sup> Bunun yanında yağ dokusunun insan vücudunda çok olması, kolay ulaşılabilmesi, daha çok kök hücre elde edilmesi ve kemik iliğinden MKH elde edilmesine göre daha az ağrılı olması gibi artıları nedeniyle yağ dokusu daha çok tercih edilen bir kök hücre kaynağı hâline gelmektedir.<sup>[7,18]</sup>

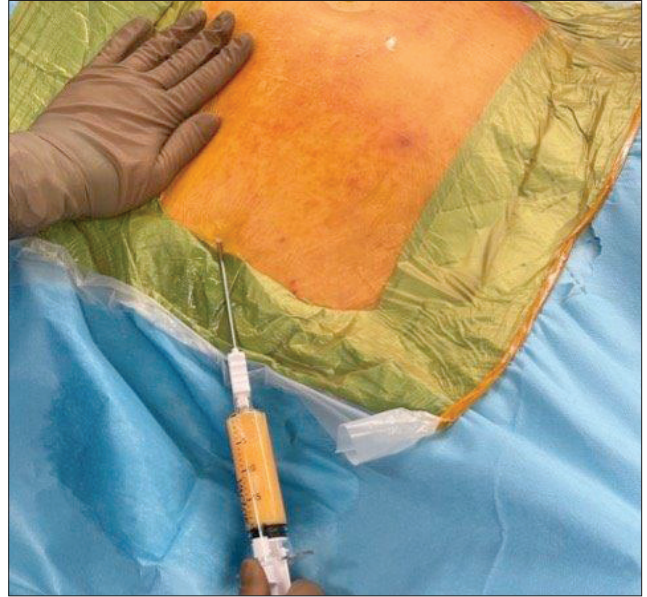
Kemik iliğinden elde edilen kök hücreler genel veya lokal anestezi altında daha çok iliak kanattan yapılrken tibial tüberkül civarından veya kalkaneusun kemik iliğinden de yapılabilir.<sup>[19]</sup> Kemik iliği aspiratında; hematopoetik kök hücreler, eozonofil, nötrofil, trombosit, progenetör hücreler ve MKH'ler gibi çeşitli hücre grupları bulunmaktadır. Bu aspiratın santrifüje edilmesiyle diğer hücreler uzaklaştırılıp MKH elde edilmektedir. Kemik iliğinden elde edilecek kök hücrelerin sayısını ve etkinliğini; aspirasyon tekniği, işlem yapılan bölge, kullanılan aspirasyon iğnesinin çeşidi, santrifüj hızı ve süresi etkilemektedir.<sup>[20]</sup> Genel olarak kemik iliğinden elde edilen aspiratta ortalama altı milyon hücre bulunurken bunun yaklaşık %0,01 ile %0,001 civarında kök hücre olduğu kabul edilmektedir.

Yağ dokusundan elde edilen kök hücreler ise genellikle karın bölgesindeki yağ dokusundan aspire etme (*liposuction*) yöntemiyle elde edilmektedir.<sup>[4]</sup> Kültür edilmeden elde edilen ve içinde MKH, perisitler, vasküler adventisyal hücreler, preadipositler, fibroblastlar, monositler, makrofajlar, eritrositler, fibröz doku ve ekstraselüler matriks gibi birçok farklı hücre ve molekül barındıran bu süspansiyona stromal vasküler fraksiyon (SVF) denilmektedir.<sup>[4,21]</sup> Stromal vasküler fraksiyon elde edilmesinde iki ayrıştırma yöntemi kullanılmaktadır. Her iki yöntemde de ilk olarak yağ dokusundan lipoaspirat elde edilmekte ve daha sonra mekanik veya enzimatik yöntemlerle ayrıştırma işlemi yapılmaktadır.<sup>[22]</sup> Enzimatik ayrıştırmada kollajenaz enzimi kullanılarak ayrıştırma yapıldıktan sonra santrifüj-dilüsyon işlemleri ile SVF elde edilmektedir.<sup>[4,21]</sup> Enzimatik ayrıştırmada en büyük zorluk kollajenaz miktarının ayarlanmasında bir fikir birliği olmamasıdır.<sup>[23]</sup> Kollajenaz enziminin fazla kullanılması kök hücrelerin kaybına, az kullanılması ise tam bir ayrıştırma yapılamamasına sebep olmaktadır. Mekanik ayrıştırmada ise çalkalama, titreşim veya santrifüj yoluyla ayrıştırma sağlanmaktadır. Mekanik ayrıştırmının enzimatik ayrıştırmaya göre artıları, kimyasal bir reaksiyon olmaması, daha kolay ve daha hızlı yapılabilmesidir. Stromal vasküler fraksiyonuyla teorik olarak 100 gram yağ dokusundan 0,5-20 milyon kadar yağ kökenli kök hücre elde edilebilmektedir.<sup>[24,25]</sup> Elde edilen son ürün MKH'lerle birlikte, perisitler, vasküler adventisya hücreleri, fibroblastlar, preadipositler, monosit ve makrofajlar, eritrositler, fibröz doku ve ekstraselüler matrikstir. Elde edilen kök hücreler eklem içine veya hasarlı dokuya enjekte edilerek ya da sentetik çatı implantları (matriks-scaffold) içine yerleştirilerek kullanılabilir. Şekil 1-7'de yağ dokusundan stromal vasküler fraksiyonun laboratuvar ortamında elde edilme aşamaları özetlenmiştir. Bazı özel cihazlarla da aynı işlemler daha kısa sürede yapılabilir. Cerrahi sırasında kök hücre kullanılmak istendiğinde kısa süre içinde daha az sayıda hücre elde edilse de bazı özel cihazlar kullanılarak benzer işlemler yapılabilir.

mak istendiğinde kısa süre içinde daha az sayıda hücre elde edilse de bazı özel cihazlar kullanılarak benzer işlemler yapılabilir.



Şekil 1. Karın bölgesinden yağ dokusu alınması ve diz eklemine uygulanması için steril örtünme.



Şekil 2. Lipoaspiratın alınması.



Şekil 3. Lipoaspiratın mekanik ayrıştırılması.



**Şekil 4.** Yıkama ile debrislerin uzaklaştırılıp homojen hâline getirilmesi.



**Şekil 5.** Santrifüj ve dilüsyon yöntemi ile MKH'lerin izole edilerek toplanması (Bu işlem 2-4 kez tekrarlanır).



**Şekil 6.** Örnek alınıp mikroskopta hücre sayımı yapılması.



**Şekil 7.** Son ürün; MKH içerikli stromal vasküler fraksiyon.

### MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN KIKIRDAK HASARI ÜZERİNE ETKİSİ

Osteoartrit oldukça yaygın görülen ve eklem kıkırdığının kronik ilerleyici dejenerasyonu ile giden bir hastalıktır.<sup>[26]</sup> Eklem kıkırdığında zayıf kan akımının olması kıkırdakta oluşan lezyonların onarımında kondrositlerin yetersiz kalmasına sebep olmaktadır.<sup>[27]</sup> Bunun sonucunda uzun dönemde bu lezyonlar ilerleyerek kıkırdak

dejenerasyonuna ve osteoartrite neden olmaktadır. Osteoartrit klinik olarak eklem hareket kısıtlılığı, ağrı, efüzyon ve eklemde deformasyon gibi şikâyetlerle kendini göstermektedir. Biyomekanik olarak stabil eklem kırıkdağıyla tamamen işlevsel bir eklem düzeltilmesi, osteoartrit tedavi stratejilerinin hedefi olmaya devam etmektedir. Osteoartrit tedavisinde birçok tedavi protokolü uygulanmaktadır ancak bunlardan sadece kök hücre uygulamalarının kırıkdağı doku yenilenmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Kök hücrenin temel amacının kırıkdağı dokusunun yenilenmesi olması yanında salgıladıkları sitokinlerle efüzyonu ve enflamasyonu azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>[28,29]</sup> Kök hücreler; geçmişte üç boyutlu yapı iskeletleri ve büyüme faktörleri ile birleştirilerek eklem içine invaziv yöntemlerle yerleştirilmiş olsa da günümüzde klinik uygulamalarda daha az girişimsel bir yöntem olan eklem içi enjeksiyon yoluyla bir süspansiyon hâlinde verilmesi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Stromal vasküler fraksiyon diz eklem içi enjeksiyonlarında kırıkdağı doku iyileşmesinde erken dönem klinik sonuçların iyi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>[30]</sup> Mezenkimal kök hücrelerin osteoartriti yavaşlatmasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılmasına rağmen kök hücrelerin immünolojik etkisi, doku büyümesini sağlayan büyüme faktörleri ve salgıladıkları onarıcı sitokinlerle klinik olarak kırıkdağı lezyonu ve osteoartrit şikâyetlerini ciddi oranda azalttığı düşünülmektedir. Bu sebeplerden dolayı kök hücreler kırıkdağı lezyonlarının tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır.

İlerlemiş kırıkdağı hasarı ve artroplasti gerektirecek kadar osteoartriti olan eklemelerde etkisi az ve kısa süreli semptomatik iyileşme şeklinde olurken, erken evre kırıkdağı lezyonları ve osteoartritte daha uzun süreli ve daha yüksek semptomatik etki sağlayabilmektedirler.<sup>[29]</sup>

Kök hücrelerin yaygın dejeneratif eklem kırıkdağı hasarlarında ne kadar etkili olduğunu inceleyen çeşitli hayvan ve insan çalışmaları mevcuttur. Black ve ark.'nın yaptıkları bir randomize, kör, plasebo kontrollü çalışmada; kalça osteoartriti köpeklerde MKH'lerin etkinliği incelenmiş ve yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerle tedavi edilen köpeklerin topallama, ağrı ve eklem hareket açıklığında ciddi iyileşmeler olduğu gösterilmiştir.<sup>[31]</sup> Yapılan başka bir çalışmada ise 46 yaşında erkek hastanın diz içine kemik iliği kaynaklı MKH enjekte edilmiş ve altı aylık bir takip sonucunda hastanın VAS (visual analog skala) ağrı skorunun azaldığı, eklem hareket açıklığının arttığı ve çekilen manyetik rezonans (MR) görüntülerine göre kırıkdağı hacminin arttığı ve menisküsün yenilendiği gösterilmiştir.<sup>[32]</sup>

Russo ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise yaygın dejeneratif kondral lezyonları olan 30 hastaya eklem içi kök hücre enjeksiyonu yapılmış ve bir yıllık takiplerinde hastalarda klinik olarak düzelme olduğu gösterilmiştir.<sup>[33]</sup>

Erken evre osteoartriti olan hastalarda eklem içine yapılan MKH enjeksiyonunun etkisinin daha iyi olduğu ve klinik düzelmenin daha fazla olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.<sup>[34]</sup> Kök hücre tedavisinin eklem içine yapılan hiyalüronik asit (HA) ve trombositten zengin plazma (*platelet rich plasma*, PRP) gibi enjeksiyonlarla karşılaştırıldığında klinik olarak düzelmenin daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>[35]</sup> On çalışmayı içeren bir meta-analiz çalışmasında, osteoartriti dizlerde 233 hastada kemik iliği kaynaklı kök hücre enjeksiyonunun, 239 hastada yağ dokusu kaynaklı kök hücre enjeksiyonunun kısa dönem klinik sonuçlarının iyi olduğu, ancak yağ doku kaynaklı SVF tedavisinin ağrı kontrolü açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında radyolojik değerlendirmeler için ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.<sup>[36]</sup> Kök hücre tedavisinde ağrı ve şişlik gibi yan etkilerin çok az görülmesi, güvenli ve kolay uygulanmasından dolayı umut vadeden bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.<sup>[37]</sup> Ancak bu tedavi yöntemi sonrasında iyi klinik sonuçlar bildirilen yayınlarda, yöntemin endikasyonları, uygulanma şekli, hasta seçimi, süresi, tekrarlanabilirliği gibi konularda standardizasyon olmaması çalışmaların kanıt düzeyinin düşük olmasına ve kök hücre tedavilerinin henüz standart tedavi protokolleri arasında yer alamamasına neden olmaktadır. Kanıt düzeyinin artması için yeterli sayıda ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

## SONUÇ

Rejeneratif tıp, her geçen gün klinisyenler ve araştırmacılar için daha fazla ilgi odağı olmakta ve rejeneratif tedavilere eğilim gittikçe artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, osteoartrit ve kırıkdağı hasarı için uygulanan yağ veya kemik iliği kaynaklı kök hücre tedavisinin, klinik olarak hastalarda semptomatik iyileşmeler sağladığı gösterilmiş olmakla birlikte bu çalışmaların çeşitli kısıtlılıkları vardır. Histolojik olarak kırıkdağı hücresi olduğu ve hasarlı kırıkdağı düzeldiğine yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğunun ağrı ve klinik skorlar değerlendirilerek yapıldığı unutulmamalıdır. Sonuç olarak kök hücre uygulamalarının gelecekte kırıkdağı lezyonlarının tedavisinde gerek enjeksiyon şeklinde gerekse çatı implantları içinde kullanılmasının önemli bir yer tutması beklenmektedir, ancak bu konuda standart tedavilerin bilimsel kanıtlara dayalı olarak geliştirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Hayashi D, Guermazi A, Hunter DJ. Osteoarthritis year 2010 in review: Imaging. *Osteoarthr Cartil* 2011;19(4):354-60. [Crossref](#)
2. Mueller MB, Tuan RS. Anabolic/catabolic balance in pathogenesis of osteoarthritis: Identifying molecular targets. *PM&R* 2011;3:S3-S11. [Crossref](#)
3. Lorenz H, Richter W. Osteoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *Prog Histochem Cytochem* 2006;40(3):135-63. [Crossref](#)
4. 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](#)
5. Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, Tai B-C, Lee EH. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: An observational cohort study. *Am J Sports Med* 2010;38(6):1110-6. [Crossref](#)
6. Gobbi A, Scotti C, Karnatzikos G, Mudhigera A, Castro M, Peretti GM. One-step surgery with multipotent stem cells and Hyaluronan-based scaffold for the treatment of full-thickness chondral defects of the knee in patients older than 45 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25(8):2494-501. [Crossref](#)
7. Hedrick MH, Daniels EJ. The use of adult stem cells in regenerative medicine. *Clin Plast Surg* 2003;30(4):499-505. [Crossref](#)
8. Mart'in GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78(12):7634-8. [Crossref](#)
9. Mafi R. Sources of adult mesenchymal stem cells applicable for musculoskeletal applications- a systematic review of the literature. *Open Orthop J* 2011;5(1):242-8. [Crossref](#)
10. Porada CD, Almeida-Porada G. Mesenchymal stem cells as therapeutics and vehicles for gene and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(12):1156-66. [Crossref](#)
11. Sotiropoulou PA, Perez SA, Salagianni M, Baxevanis CN, Papamichail M. Characterization of the optimal culture conditions for clinical scale production of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006;24(2):462-71. [Crossref](#)
12. 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](#)
13. Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, Muneta T. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: Superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2521-9. [Crossref](#)
14. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006;24(5):1294-301. [Crossref](#)
15. Uccelli A, Pistoia V, Moretta L. Mesenchymal stem cells: A new strategy for immunosuppression? *Trends Immunol* 2007;28(5):219-26. [Crossref](#)
16. Koelling S, Miosge N. Stem cell therapy for cartilage regeneration in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:1399-405. [Crossref](#)
17. Katz AJ, Tholpady A, Tholpady SS, Shang H, Ogle RC. Cell surface and transcriptional characterization of human adipose-derived adherent stromal (hADAS) cells. *Stem Cells* 2005;23(3):412-23. [Crossref](#)
18. Aksu AE, Rubin JP, Dudas JR, Marra KG. Role of gender and anatomical region on induction of osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg* 2008;60(3):306-22. [Crossref](#)
19. Rindy LJ, Chambers AR. Bone marrow aspiration and biopsy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
20. Jeyaraman M, Bingi SK, Muthu S, Jeyaraman N, Packkayarathinam RP, Ranjan R, et al. Impact of the process variables on the yield of mesenchymal stromal cells from bone marrow aspirate concentrate. *Bioengineering* 2022;9(2):57. [Crossref](#)
21. 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. Raff M, ed. *Mol Biol Cell* 2002;13(12):4279-95. [Crossref](#)
22. Tiryaki KT. Mekanik ve enzimatik yöntem ile izole edilen stromal vasküler fraksiyon'un yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin in vitro incelenmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg* 2020;83:241-6. [Crossref](#)
23. Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *SpringerPlus* 2015;4:713. [Crossref](#)
24. Aust L, Devlin B, Foster SJ, Halvorsen YDC, Hicok K, du Laney T, et al. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates. *Cytotherapy* 2004;6(1):7-14. [Crossref](#)
25. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, Alfonso Z, Zuk PA, Zhu M, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs* 2003;174(3):101-9. [Crossref](#)
26. Daniel Santa Maria JRG. Use of autologous adipose-derived stromal vascular fraction to treat osteoarthritis of the knee: A feasibility and safety study. *J Regen Med* 2014;03. [Crossref](#)
27. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 1998;47:487-504.
28. Koh YG, Jo SB, Kwon OR, Suh DS, Lee SW, Park SH, et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* 2013;29:748-55. [Crossref](#)
29. Pak J, Lee JH, Park KS, Park M, Kang L-W, Lee SH. Current use of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells for orthopedic applications. *J Biomed Sci* 2017;24(1):9. [Crossref](#)
30. 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;8:504-11. [Crossref](#)

31. Black LL, Gaynor J, Gahring D, Adams C, Aron D, Harman S, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: A randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther Res Appl Vet Med* 2007;8(4):272-84.
32. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, Keohan C, Freeman M, Karli D. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician* 2008;11(3):343-53. **Crossref**
33. Russo A, Condello V, Madonna V, Guerriero M, Zorzi C. Autologous and micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis. *J Exp Orthop* 2017;4:33. **Crossref**
34. Nöth U, Steinert AF, Tuan RS. Technology insight: Adult mesenchymal stem cells for osteoarthritis therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(7):371-80. **Crossref**
35. Dulic O, Rasovic P, Lalic I, Kecojevic V, Gavrilovic G, Abazovic D, et al. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet rich plasma or hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Medicina (Mex)* 2021;57(11):1193. **Crossref**
36. 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**
37. Pak J, Chang J-J, 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**