



Adipoz Kaynaklı Kök Hücreler ve Uygulama Alanları

Adipose-Derived Stem Cells and Application Areas

Müjde Kıvanç¹, Şamil Öztürk², Sevtap Gökalp¹, İlhan Özdemir³, İbrahim Tuğlu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ÇANAKKALE

³Kafkas Üniversitesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, KARS

Cukurova Medical Journal 2015;40(3):399-408.

ABSTRACT

The use of stem cells derived from adipose tissue as an autologous and self-replenishing source for a variety of differentiated cell phenotypes, provides a great deal of promise for reconstructive surgery. The secret of the human body, stem cells are reserved. Stem cells are undifferentiated cells found in the human body placed in any body tissue characteristics that differentiate and win ever known to cross the tissue instead of more than 200 diseases and thus improve and, rejuvenates the tissues. So far, the cord blood of newborn babies are used as a source of stem cells, bone marrow, and twenty years after tooth stem cells in human adipose tissue, scientists studied more than other sources of stem cells in adipose tissue and discovered that. Increase in number of in vitro studies on adult stem cells, depending on many variables is that the stem cells directly to the desired soybean optimization can be performed.. We will conclude by assessing potential avenues for developing this incredibly promising field. The aim of this paper is to review the existing literature on applications of harvest, purification, characterization and cryopreservation of adipose-derived stem cells (ASCs).

Key words: Stem cell, Adipose tissue, Wound Healing, Differentiation

ÖZET

Kompleks bir canlı olan insan, olağanüstü bir koruma mekanizması geliştirerek zararlı olabilecek etkenlerden mümkün olduğunca kendini uzak tutar ve bunu başarabilmek için de bazı farklılaşmamış hücreleri kullanır. Yani her türlü doku kayıplarında yeniden fonksiyon gösterebilmesinin sırrı sahip olduğu kök hücrelerde saklıdır. Vücudumuzda farklılaşmamış bir hücre olarak bulunan kök hücreler herhangi bir organa yerleştirildiklerinde farklılaşır o dokunun özelliklerini kazanarak şimdiye kadar bilinen oldukça fazla dokunun yerine geçebilmekte ve bu sayede hastalıkları iyileştirip, dokuları yenileyebilmektedir. Kök hücre kaynağı olarak kullanılan, kordon kanı, kemik iliği ve yirmi yaş dışından sonra bilim adamları insan yağ dokusunda da kök hücre araştırdılar ve yağ dokusunda diğer kaynaklardan çok daha fazla kök hücre bulunduğunu keşfettiler. Bu hücreler üzerinde yapılan in vitro çalışmalar şunu gösteriyor ki bu hücrelerden birçok değişikene bağlı istenen soya yönelik doğrudan kök hücre optimizasyonu yapılabilmektedir. Bu derlemede de, adipoz kaynaklı kök hücrelerin saflaştırılması ve uygulamalarda kullanılması ile ilgili mevcut literatür gözden geçirilerek bilim dünyasına katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kök hücre, Yağ dokusu, Yara tamiri, Farklılaşma.

GİRİŞ

Canlı vücudunda uzun süre bölünebilen, kendini yenileyen, özelleşmemiş ve vücudun ihtiyacına göre farklılaşarak diğer doku hücrelerine dönüşebilen hücreler “kök hücreler” olarak bilinmektedir. Bu hücreler bölünerek kendini yenileyen, sayılarını devamlı sabit tutan, yerine koyma ve yeniden oluşturma amacıyla kullanılması öngörülen kök hücrelerdir ki vücudumuzdaki bütün doku ve organları oluşturan ana hücreleri bunlar oluşturur¹⁻³. Erişkin kök hücreler, kordon kanından elde edilen kök hücreler ve embriyonik kök hücreler günümüzde bilinen üç temel kök hücrelerdir. Yetişkin kök hücreleri vücutta birçok doku ve organda bulunurlar ve buldukları bölgedeki hücrelerin hasar görmesi durumunda çoğalarak hasarlı kısmın onarılmasını sağlarlar^{4,5}.

Kök hücreleri öncü hücrelerden ayıran en önemli özelliklerden biri, kök hücrelerin bölünmeler esnasında bir yandan öncü hücreye dönüşecek hücreyi üretirken bir yandan da kendi yedeğini oluşturmalarıdır. Bu olay asimetrik hücre bölünmesi sonucu oluşur ve kök hücre havuzunun yaşam boyu sabit kalmasını sağlar (Şekil 1)⁶. Kök hücrelerin hücre dışı asimetrisi, hücrenin dışındaki mikroçevre (niş) tarafından yerine getirilir. Niş oluşturan hücre dışı matris bileşenleri, komşu hücreler ve salgı proteinleri, kök hücre sayısını ve hücrenin bulunduğu durumu kontrol altında tutar. Kök hücrelerin nişten uzaklaştırılması, bu hücrelerin kendini yenileme yeteneklerinin hızla kaybolmasıyla sonuçlanır. Bu hücrelerden salgılanan proteinler biyokimyasal belirleyiciler olarak yer alırken, mikro çevrenin akışkanlığı da fiziksel belirleyici olarak kök hücrelerin pozitif veya negatif yönde etkilenmelerine neden olur ve kendini yenileme etkinliklerini kontrol eder. Gelişme, yaşlanma, yaralanma ve hastalık durumlarında niş bölgesinde gerek hücresel, gerekse hücre dışı yapılarda çok sayıda değişiklik meydana gelir; bu da kök hücreleri olumlu veya olumsuz yönde etkiler. Kök hücrelerin kendini yenileme mekanizmasının hassas bir denge içinde ayarlanması, dokuda yenilenmesi gereken

hücrelerin ortaya çıkışında kritik rol oynar, bir yandan farklılaşmakta olan yeni hücreler oluşurken öte yandan kök hücre havuzu sabit tutulmaya çalışılır⁷⁻¹⁰.

Günümüzde hızla ilerleyen kök hücre biyolojisi alanındaki çalışmalar ve hücre kültürü tekniklerinin gelişmesiyle, kök hücre uygulamalarından sinir sistemi hastalıkları ve hasarları, metabolik hastalıklar, organ yetmezlikleri, romatizmal, kalp, kemik hastalıkları ve kanser başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde umut verici sonuçlar beklenmeye başlanmıştır. Son zamanlarda geçerli tıbbi tedavilerin yetersiz kaldığı, organ veya doku nakilleri gerektiren birçok hastalığın tedavisinde de kök hücrelerin kullanılması gündeme gelmiştir¹¹.

Adipoz doku kullanılışlı bir doku olmamasına rağmen son zamanlardaki araştırmalar gösteriyor ki bu doku çok fazla erişkin doku kaynağı sağlamaktadır. Ayrıca hem hızlı bir şekilde osteojenik hücrelere hem de diğer birçok hücre tipine farklılaşma gösterebilirler. Buda başta doku mühendisliği ve geniş kemik defektlerinde olmak üzere farklı alanlardaki problemlerin üstesinden gelinmesi için kullanımlarını akla getirmektedir. Doku mühendisliğinde kemik iliği kök hücresi elde etmek için çok fazla çalışmalar yapılmaktadır. Fakat kemik iliğinden yeterince hücre elde edilememektedir. Ancak adipoz doku morbidite olmaksızın çok fazla kök hücre elde edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu nedenle kemik doku mühendisliğinde skaffold materyaller kullanılarak osteojenik farklılaşma sağlanmakta ve gelecekte in vivo modellerde uygulamalarının gerçekleştirileceği düşünülmektedir¹².

ADİPOZ KÖK HÜCRELER

Adipoz dokudan izole edilen multipotent hücreler adipoz kök hücreler (AKH) olarak adlandırılmaktadır. AKH'ler sağlıklı donörlerden liposakşın adı verilen vakum yardımıyla deri altındaki yağ dokusu hücrelerinin emilerek vücuttan uzaklaştırılmasına dayalı metotla elde edilirler ve fibroblast benzeri morfolojiye sahip

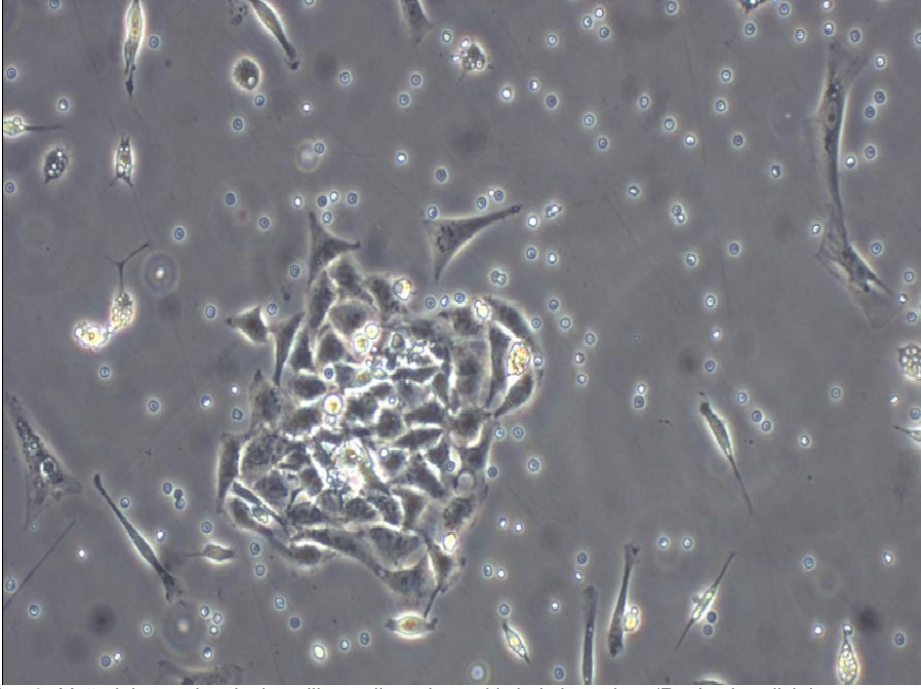
olma, kolay yapışabilme ve mezenkimal hücre hatlarına farklılaşabilme gibi spesifik özellikler gösterirler (Resim1). Lokal anestezi altında, büyük miktarlarda erişkin yağ kök hücreleri otolog olarak yağ dokusundan elde edilmektedir. Yağ dokusundan elde edilen pluripotent kök hücrelerin, kemik iliğinden elde edilen kök hücreler kadar farklılaşma yeteneğine sahip olduğu bildirilmektedir. Bu durum başta doku mühendisliği olmak üzere birçok alanda yoğun ilgi duyulmasına neden olmaktadır¹³. Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) farklı türleri arasında, adipoz kökenli kök hücreler çeşitli nedenlerden dolayı hücre tedavisi için en umut verici olarak görülmektedir. Bu hücrelerin uygun buldukları doku ve organlarda küçük hasarların giderilmesinde rol oynadığı ve in vitro koşullarda mezenkimal kaynaklı diğer kök hücreler gibi osteojenik, kondrojenik ve adipojenik farklılaşmanın yanı sıra miyosit ve nöronlara da dönüşebileceği gösterilmiştir¹⁴⁻¹⁶. Mezenkimal kök hücreler alternatif olarak, doku mühendisliğinde çeşitli biyo-materyaller üzerinde farklılaştırılarak değişik rejeneratif tedavi alanlarında kullanımları üzerinde de çalışılmaktadır^{17,18}.

İki farklı tip yağ dokusu vardır ve bunlardan beyaz adipositler mezoderm ve nöroektoderm boyunca uzanan mezenkimal kök hücrelerden (MKH) üretilirler¹⁹. MKH'ler plastiğe yapışarak büyüme ve mezenkimal kök hücre hatlarından osteosit, kondrosit ve adipositlere farklılaşabilme özellikleriyle tanımlanırlar. MKH'ler adipoz doku, kemik iliği ve diğer dokuların vasküler stromasında yerleşirler²⁰. MKH'lerin adiposit hatta farklılaşmasını sağlayan veya inhibe eden çok fazla faktör vardır. Bunlardan

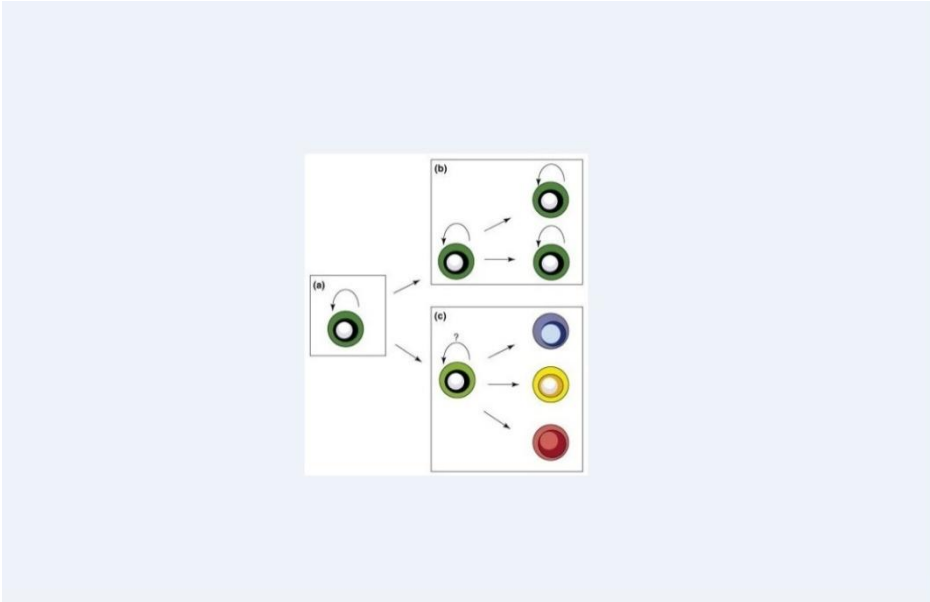
BMP-2 ve 4 sinyali beyaz adiposit farklılaşmasını destekler. Wnt sinyali MKH'leri adiposit hattına yönlendirir ve daha sonra farklılaşmayı inhibe eder. Sonic Hedgehog sinyali de adiposit farklılaşmaya inhibe edici etki yapar^{21,22}.

Kahverengi adipositler paraksiyal mezodermden köken alırlar ve iskelet kasıyla ortak progenitörden gelişirler ki bunlar Myf5 eksprese ederler²³. BMP- 7 progenitör hücrelerin adiposit hattına dönüşümünü PRD1-BF1-RIZ1 homologunu içeren PRDM16 ve peroksizom proliferasyon aktivatör reseptörü (PPAR)-gamma-koaktivatör-1α tarafından indüklenerek tetikler²⁴. PRDM16 kahverengi adipositler için spesifiktir ve PPAR-γ transkripsiyonel fonksiyonun aktivasyonu ile progenitörleri Myf5 eksprese ederler²⁵.

Adipoz doku son zamanlarda fonksiyonel kompleksliği ve yapısından dolayı oldukça önem kazanmıştır. Temel alt bileşenleri olan olgun adipositler ve stromal vasküler farksiyonları çok fazla fizyolojik roller üstlenmişlerdir. Adipoz kök hücreler doku mühendisliği yada rejeneratif tıp alanlarında stromal vasküler farksiyonlar şeklinde doğrudan adipoz dokudan enzimatik parçalamayla santrifüj edilerek elde edilip, kültüre edilmeden kullanıldığı gibi kültürü yapılarak da kullanılabilir. Kültüre edildiğinde proteomik alanları adım adım belirlenir. Bilinen binlerce gen ve protein var ki bunların transkripsiyon ve sekretomlarının gözlemlenmesi gerekir. Çok hassas bir şekilde protein belirleyici araçlar ve akıllı biyoanalitik araçlar kullanılarak çalışmalarda proteomlar hakkında bilgi edinilir²⁶⁻²⁹.



Resim 1. Yağ dokusundan izole edilen adipoz kaynaklı kök hücreler. (Resim kendi laboratuvarımızda elde ettiğimiz hücrelerden çekilmiştir. Herhangi bir çalışmada kullanılmamıştır.)



Şekil 1. Kök hücrelerin kendilerini yenilemeleri ve farklılaşmaları. (a) karesi içerisinde gösterilen hücre kendini sınırsız yineleyebilme özelliğine sahiptir. Bu özellik dönümlü ok ile temsil edilmiştir. Kendini yinelerken (b) karesi içerisindeki gibi kendinin aynısı kök hücrelerini üretebilir. (a) karesi içindeki hücre farklılaşarak önce (c) karesinde gösterilen hücreyi üretir. Bu hücre bir miktar (soru işaretinin gösterdiği üzere) kendini tekrar üretme yetisine sahipken bu hücreden bölünerek farklılaşan diğer hücreler artık sınırsız kendilerini yineleme ya da farklılaşma yetisine sahip değildir⁵⁵.

KLİNİK ve DENEYSEL UYGULAMALAR

Yüzyıllar boyunca hekimler öğrendiklerini hastaları üzerinde uygulamışlardır. Önceleri usta-çırak ilişkisinden güç alan bu durum sonrasında günümüz kabul gören pozitif bilim ilkelerine göre sürdürülmüştür. Klinik ilaç araştırmaları bu konuda gelinen son noktadır. Ancak bilinmesi ve unutulmaması gereken husus kök hücrelerinde günümüzde yasal otoritelerce tedavi amaçlı bir ilaç olarak kabul edilmiş olmasıdır. Bu durum hekimlerin kök hücre kullanmasını gerektiren hastalıklarda gerekli şartları yerine getirmesini gerektirmektedir. Kök hücre araştırmaları yapan ve insanlar üzerinde uygulayan merkezlerin ülkemizin ilgili yasal kuruluşlarından ve etik kurullardan onay alarak çalışma yapmaları zorunludur. Hematolojik bozukluklar ve bazı kalıtsal metabolik hastalıklar dışında kök hücre tedavisi, diğer ismi ile hücresele tedavilerin bu alanların dışında kullanılması standart bir etken değildir. Endikasyon dışı uygulamalar için ülkemizde geçerli kurallar kök hücre uygulamalarında da kullanılmaktadır³⁰.

Hücresele tedavi, tedavi amaçlı olarak işlenmiş veya işlenmemiş kök hücrelerin hastaya verilmesini kapsamaktadır. Kök hücre tedavilerinde en büyük ilgi uyandıran rejeneratif tıp alanıdır. Ortopedide meniskus hasarı tamiri, osteoporoz tedavisinden, diş hekimliğinde implantlar, kardiyolojide miyokard enfarktüsü, spinal kord yaralanmaları, plastik cerrahiden yanık tedavisine kadar çok geniş potansiyel kullanım alanı bulunan bu hücreler ile yeterince klinik deneyim kazanılmadan, hücre hazırlama metotlarının optimize edilmeden, özellikle de başka tedavi şansı bulunan hastalıklarda kullanımının potansiyel sakıncaları üzerinde durulmaktadır³¹. Bu nedenle bahsedilen alanlarda kullanımı konusunda rapor edilen çalışma sayıları son derece kısıtlı kalmaktadır.

Hücresele tedavi iyileşmesi zor olan yaralar için büyük umutlar vaad etmektedir. Hücre kalıpları kullanılarak doku mühendisliğinde denenen yeni yöntemlerde mezenkimal kök hücreler bu kalıplar

üzerine yerleştirilerek yara bölgesine taşınıyor. Bu teknoloji kullanılırken sindirim enzimleri kullanılmamaktadır. İnsan adipoz kök hücreleri elde edilerek tekli ve üçlü kalıplar halinde farelere uygulanan çalışmalarda kontrol grubuna göre daha hızlı ve etkili bir iyileşmenin olduğu gözlenmiştir. Yara bölgesindeki anjiyogenezi arttırmayı hedefleyen metodda farklı hücre tipleri ve allojenik hücre kalıpları da incelenmektedir^{32,33}.

Gençleşme umudu insanoğlunu tarih boyunca peşinden koşturmuştur. Yaşlanmaya karşı üretilen pek çok ilaç üretilmiştir. Ancak bunlardan hiçbirisi yaşlanma sürecini önemli bir farkla yavaşlatabilmiş değildir. Kök hücreler bu açıdan çok önemli avantajlar sunuyor. Erişkin bir birey olduğumuzda bile vücudumuzdaki kök hücreler kendi programlarında olan hücrelere dönüşerek bazı organları sürekli olarak yenileyebiliyor. Cildimiz de sürekli olarak yenilenen organlarımızdan birisidir. Fakat yaş ve dış faktörler nedeni ile bu yenilenme süreci giderek yavaşlıyor. Cildimizdeki kırışıklıkların büyük bölümünün nedeni güneş ve dış faktörler olmakla beraber, cildin yenilenme hızı da düştüğü için, yaş ilerledikçe yüzümüzdeki yaşlanma ifadesi giderek derinleşir. Cilde uygulanan büyüme faktörleri ile cilt kendini daha hızlı yeniler ki bu da kök hücre teknolojisi kullanılarak, cildin yenilenmesini sağlamak için geliştirilmiş olan ürünlerin kök hücreler aracılığı ile cilde geçişi hızlandırılarak sağlanmaktadır.

Kök hücreler vücutta farklı hücrelere dönüşebilmesi için büyüme faktörlerine ihtiyaç duymaktadırlar. Büyüme faktörleri, kök hücrelerin gelişmesi ve yeni hücreleri oluşturabilmesi için gerekli besinleri sağlar. Doku gelişiminde parakrin mekanizmasına aracılık eden ve her hangi bir hasar meydana geldiği zaman onarma sürecinde önemli rol oynayan faktörler kök hücrelerden salınır. Parakrin faktörler büyüme faktörleri ve sitokinleri içermektedir. İskemik dokulara kan akışını sağlamak, apoptozu önlemek, inflamasyonu düzenlemek, hasar görmüş doku rejenerasyonuna aracılık ederler. Yapılan

çalışmalarda VEGF ve HGF'in önemli parakrin faktörlerden olduğu ve anjiyogenezis ve arteriyogenezisin bu moleküllerle düzenlendiği gösterilmiştir. Ayrıca kalp krizi vakalarında tedavi amaçlı AKH'ler kullanıldığında dokudaki VEGF ve HGF seviyesinin arttığı bildirilmiştir. İnsan adipoz kaynaklı kök hücreleri üzerinde yapılan çalışmada *Rehmannia glutinosa* oligosakkaridinin parakrin VEGF ve HGF salınmasını sağlayarak hücre canlılığı ile proliferasyon kapasitesini arttırdığı ve H₂O₂'nin indüklediği apoptozu azalttığı gösterilmiştir^{34,35}.

Çoklu farklılaşma potansiyellerinden dolayı AKH'lerin klinik uygulamaları üzerinde vurgu yapılmaktadır. Özellikle kemik hasarı, kalp krizi ve sinir sistemindeki hasarlarda doku rejenerasyonunu sağlayabilmektedir. Bir grup çalışmacı bu hücrelerin ksenojenik kemik materyaline de uyum sağladığını kanıtlamıştır. Dahası yapılan çalışmalarla defekt ve hasarları onarma kabiliyetine sahip AKH'lerin indüklemeye olmaksızın, hiyalin kıkırdak hasarını tamamen giderdiği, vasküler mikro yapısı hasara uğrayan osteonekrotik dokuda da osteogenezisi tetiklediği rapor edilmiştir³⁶.

Miyokardiyal hücrelere de farklılaşabilme yeteneğine sahip olan yağ kök hücreleri ile kardiyak miyogenezis sadece in vitro değil in vivo olarak da gerçekleştirilmiştir. Miyokardiyal enfarktüslerde bu hücrelerin hem miyokardiyal ve endotelial hücrelere farklılaştığı hemde enfarktüs skalasını düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca bunlar VEGF sekresyonu yaparak transplante edilen alanda VEGF yoğunluğunu arttırdığı bildirilmiştir. Ancak transplantasyon yapılırken bir takım problemlerde ortaya çıkabilmektedir. Kök hücrelere en çok benzeyen yağ kök hücrelerinin de implantasyondan sonra hayatta kalmaları zorlaşmaktadır. Bu yüzden bilim adamları bu problemi ortadan kaldırmak için yeni yollar aramaktadırlar. Örneğin transplantasyonda AKH'leri hemooksijenaz-1 transdüksiyonu ile kombine ederek kullanmayı denemişlerdir. Ancak KİKH ve EKH'ler bu konuda daha avantajlı

durumdadırlar^{37,38}. Son zamanlarda yapılan deneyler henüz hayvan aşamasında fakat yakın zamanda insanlarda da uygulamalarının başlayacağı kesindir.

Eğer AKH'ler β-merkaptoetanolla kültüre edilirse nöron benzeri hücrelere şekillenme eğiliminde oldukları ve nöronal hattın erken belirteçlerini; nestin, nöronal nüklei ve nöron-spesifik enolaz ekspresyonu ettikleri belirlenmiştir. Ancak olgun nöron belirteçleri uzun dönemli kültür süresince bulunamamıştır. Bu durum kullanılan medyumların kısıtlanmasından kaynaklanabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda periferik sinir hasarının AKH'ler tarafından onarıldığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde hücre transplantasyonu ile periferik sinir hasarı yapılan deneklerde fonksiyonel iyileşmenin olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber Schwann benzeri hücrelere indüklenemediği ve miyelizasyon hasarını tedavi ettiği bildirilmiştir^{39,40}. Mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulamamış olsa da şimdilerde bilim insanlarının ortak kanaati bu mekanizmaların parakrin sekresyonla ilişkili olduğudur.

Anjiyogenezis ile ilişkili çok sayıda sitokin AKH'lerden salındığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda TGF-β ve VEGF bunlar arasında en çok görülenidir. Ksenojenik kemik materyallerinde TGF-β'nin inflamasyonu inhibe ettiği açıklanmıştır. Ayrıca TGF-β fibroblast, osteoblast ve Schwann hücrelerinin büyümesini de arttırmaktadır. Serebral iskemide yapılan ratlarda TGF-β, bFGF ve VEGF ekspresyonunun hücre transplantasyonu ile revaskülarizasyonun sağlanmasında önemli olduğu bildirilmiştir^{41,42}. Üstelik radyasyona maruz kalması sonucu hasar gören tükrük bezlerinin de AKH transplantasyonu sonucu kısmi rejenerasyon olduğu, radyasyonun kaybolduğu ve kan damarlarının arttığı görülmüştür⁴³. Bütün bunlar gösteriyor ki AKH'ler iskemik yada nekrotik hasarlarda vasküler endotelial hücrelere farklılaşır ya da revaskülarizasyona doğrudan parakrin sekresyonla yardım edmektedir. Böylece revaskülarizasyon yoluyla lezyonlu bölge daha

fazla besin alma olanağına sahip olur ve bu durum doku yenilenmesi için bir besin kaynağına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Fakat AKH'lerin hareketi henüz bilinmese bile VEGF ve TGF- β gibi faktörlerin sekresyonu stimüle edilerek mikroçevrenin değiştirilebileceğine dair varsayımlar vardır. Ayrıca bunların aktivasyonu ile AKH'lerden de VEGF ve TGF- β sekresyonunun sağlanabileceği düşünülmektedir⁴¹⁻⁴³.

Beslenmenin prostat kanseri ve hepatik kanser gibi birçok hastalığın oranını artırdığı bildirilmektedir. Bu durum AKH'leri şüpheli hale getirmektedir. Çünkü yapılan bazı çalışmalarda aşırı beslenme sonucu oluşan yağ dokusundaki AKH'lerin şaşırtıcı bir şekilde FGF2 aracılığı ile tümör vaskülarizasyonunu artırarak prostat kanseri hücrelerini güçlendirdiğini gözlemlemişlerdir⁴⁴. Daha sonraki çalışmalarda da AKH'lerin melanomların büyümesini teşvik eden tümör hücrelerinin latent periyodunu elimine ettiği yada kısalttığı ve tümör hücrelerinden salınan egzozomların, hücrelerarası sinyal yolağını aktive ederek AKH'lerin miyofibroblastik fenotipe bürünmelerini sağladıkları keşfedilmiştir⁴⁵⁻⁴⁷. Bütün bu olumsuzluklarının yanında, AKH'lerin tümörlerin büyümesini inhibe edici çok fazla yolunun olduğu da bulunmuştur. Özellikle AKH'ler şaşırtıcı bir şekilde malignan gliomalara karşı göç kapasitesine sahip oldukları ve bu yetenekleri sayesinde insan beyin tümörü hücrelerine onkolitik miksoma (myxoma) virüsünün in vivo ve in vitro taşınmasını sağlayarak törapatik rol almaları için çalışmalar yapılmaktadır. Dahası bu hücreler sadece virüsün taşınmasını sağlamakla kalmıyor aynı zamanda virüs replikasyonunda sağlamaktadır. Böylece bu replikasyonlar malignan gliomaların tedavisine ışık tutma konusunda umut vericidir. Ayrıca AKH'lerin pankreatik duktal adenokarsinomların büyümesini inhibe ettiği ve tümör hücrelerinin hücre döngüsünü durdurduğu rapor edilmiştir⁴⁷. Yapılan başka bir çalışmada üriner inkontinans modeli geliştirilen hayvanlara AKH izole edilerek transplante edilmiştir. Transplantasyondan önce ve sonra üretra ve

çevresindeki dokular ürodinamik test ve morfolojik değerlendirmeye alınmıştır. Ürodinamik ölçümler mesane doluyken yapılmış ve basınç değerleri ölçülmüştür. AKH verilen hayvanlarda lokal üretral kasların güçlendiği ve sfinkterlerin hem morfolojik hemde fonksiyonel olarak geliştiği gösterilmiştir⁴⁸.

Standart yaklaşımlarda saf doku rekonstrüksiyonu otolog doku flepleri, yağ transplantasyonu ve alloplastik implantlarla gerçekleştirilir. Bütün bu yaklaşımlar implant migrasyonu, absorpsiyonu, vücuda yabancı oluşu ve donör-site morbiditesi yönünden dezavantaj sağlamaktadır. AKH'ler birçok alanda özellikle estetik cerrahide kullanılarak bu kısıtlamaları ortadan kaldırmaktadır. Otolog serbest yağ transferleri plastik cerrahide uygulamaları çok fazla bulunmaktadır. Rekonstrüksiyon ve göğüs şekillendirmelerinde onkolojik rezeksiyon olmaksızın kullanılmaktadır. HIV lipodistrofisinde yüz şekillendirmesi, el ve yüz gençleştirme operasyonlarında da etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca Polonya sendromu ve Parry- Romberg sendromlarında asimetric yapıyı düzeltmek, kalça kırıklarında oluşan defektleri gidermek için yağ hücreleri kullanılmaktadır. Vasküler doku ve kapakçık nakilleri içinde uygunluğu gösterilmiştir⁴⁹⁻⁵⁴. Son zamanlarda ortopedik cerrahisi, laringoloji, sinir cerrahisi, genel ve damar cerrahisinde de kullanılmaya başlanmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak AKH'ler kesinlikle bütün dünyada tedavi seçeneği olarak kullanılması tartışma konusudur. Son zamanlarda bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarla çok fazla bulgu ve hipotez ortaya atılmıştır. Düzinelerce yüzey belirteçleri bulunmuştur ama AKH'lere özgün belirteç henüz belirlenememiştir. Hücre kültürü metodları oldukça başarılı olmasına rağmen bilim insanları daha iyi metodlar geliştirmek için hala çalışmaktadırlar.

AKH'ler kolay elde edilebilme, çok az reddedilme ve çok farklı hücre tiplerine farklılaşabilme gibi çok muazzam karakterlere

sahiptirler. Bununla beraber kök hücreler sentetik maddeler gibi alerji ya da başka bir soruna neden olmazlar. Sonuçta kişinin kendi doğasına uygun hücreler olması kullanımlarını cazip hale getirir. Bedende ki her yer kök hücre kaynağı olarak kullanılamaz. Bunun için vücut konturunu bozan bir yağ depolanması olmalı ve yağ alındıktan sonra da dokuda ki sarkmaya engel olacak bir doku kalitesi bulunmalıdır. Bu hücreler yaşlanmaya ve yorgunluğa karşı olduğu kadar artritler, nöronal hasarlar, bazı kanser türleri ve kalp krizi gibi çok farklı medikal problemlere revaskülarizasyon ve rejenerasyon ile yardım eder. Gelecek için parakrin fonksiyonlarının iyi bilinmesi etkili tedavi sonuçları için oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Gunes AM. Kök hücre plastisitesi ve tıptaki kullanım alanları. *Güncel Pediatri*. 2005;3:36-42.
- Kansu E. Kök hücre biyolojisi ve plastisitesinde güncel kavramlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2005;36:19-7.
- TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu. Kök Hücre Araştırmalarında Güncel Kavramlar. Sayı 7, Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi Raporları; 2004.
- Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med*. 2010;36382:147-155.
- Hayani A, Lampeter E, Viswanatha D, et al. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics*. 2007;119:296-300.
- Kadereit S. Stem Cells and Self-Renewal. http://www.isscr.org/public/SC_self-renewal.pdf.
- Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. 1, Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi, 2009.
- Matur İ, Solmaz S. Current Approaches in Stem Cell Production. *Archives Medical Review Journal* 2011;20:168-186.
- Svensen CN, Ebert AD (editors). *Encyclopedia of Stem Cell Research*. USA: SAGE Publications, 2008.
- Wobus AM, Boheler KR (editors). *Stem Cells. Handbook of Experimental Pharmacology*, Berlin and Heidelberg: Springer-Verlag, 2008:416.
- NIH Stem Cells Information Home Page. Erişim: <http://stemcells.nih.gov/index>, 2013. Erişim tarihi: 02.08.2013.
- Im GI. Adipose stem cells and skeletal repair. *Histol Histopathol* 2013;28:557-64.
- Choi YS, Dusting GJ, Stubbs S, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into beating cardiomyocytes. *J Cell Mol Med*. 2010;14:878-89.
- Ning H, Lin G, Lue TF, et al. Neuron-like differentiation of adipose tissue-derived stromal cells and vascular smooth muscle cells. *Differentiation*. 2006;74:510-8
- Wilson A, Butler PE, Seifalian AM. Adipose-derived stem cells for clinical applications: a review. *Cell Prolif* 2011;44:86-98.
- Karoui S, Badri T, Benmously R, Ben Brahim E, et al. Adenolipoma of the skin. *Pathologica*. 2011;103:343-5.
- Zanetti AS, Sabliov C, Gimble JM, Hayes DJ. Human adipose-derived stem cells and three-dimensional scaffold constructs: A review of the biomaterials and models currently used for bone regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2013;101:187-99.
- Phull MK, Eydman T, Roxburgh J, et al. Novel macro-microporous gelatin scaffold fabricated by particulate leaching for soft tissue reconstruction with adipose-derived stem cells. *J Mater Sci Mater Med*. 2013;24:461-7.
- Takashima Y, Era T, Nakao K, et al. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell*. 2007;129:1377-88.
- Tang W, Zeve D, Suh JM, et al. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science*. 2008;322:583-6.
- Huang H, Song TJ, Li X, et al. BMP signaling pathway is required for commitment of C3H10T1/2 pluripotent stem cells to the adipocyte lineage. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:12670-5.

22. Laudes M. Role of WNT signalling in the determination of human mesenchymal stem cells into preadipocytes. *J Mol Endocrinol.* 2011;46:65-72.
23. Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008;454:961-7.
24. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008;454:1000-4.
25. Kajimura S, Seale P, Kubota K, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature.* 2009;460:1154-8.
26. Kapur SK, Wang X, Shang H, et al. Human adipose stem cells maintain proliferative, synthetic and multipotential properties when suspension cultured as self-assembling spheroids, *Biofabrication.* 2012;4:025004.
27. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy* 2013;15:641-8.
28. Skalnikova H, Motlik J, Gadher SJ, Kovarova H. Mapping of the secretome of primary isolates of mammalian cells, stem cells and derived cell lines. *Proteomics.* 2011;11:691-708.
29. Peinado JR, Pardo M, de la Rosa O, Malagon MM, Proteomic characterization of adipose tissue constituents, a necessary step for understanding adipose tissue complexity. *Proteomics.* 2012;12:607-20.
30. Türkiye Biyoetik Derneği Kök Hücre Araştırmaları ve Uygulamaları Kurulu Kök Hücre Araştırmalarının Etik ve Hukuk Boyutuna İlişkin Rapor Mart 2009.
31. Lopatina T, Kalinina N, Karagyaur M, et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One.* 2011;6:17899. doi: 10.1371/journal.pone.0017899.
32. Meghan MM, Kacey GM. The use of adipose-derived stem cells as sheets for wound healing. *Organogenesis.* 2013;9:1.
33. Lin YC, Grahovac T, Oh SJ, et al. Evaluation of a multi-layer adipose-derived stem cell sheet in a full-thickness wound healing model. *Acta Biomater* 2013;9:5243 – 50.
34. Kalil RA, Salles FB, Giusti II, et al. VEGF gene therapy for angiogenesis in refractory angina: phase I/II clinical trial. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25:311-21.
35. Zhang Y, Wang Y, Wang L, et al. Effects of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharide on human adipose-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Life Sci* 2012;91:1323-7.
36. Pak J. Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads. *Pain Physician* 2012;15:75e85.
37. Mirotso M, Jayawardena TM, Schneckpeper J, Gneccchi M, Dzau VJ. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50:280-9.
38. Yang JJ, Yang X, Liu ZQ, Hu SY, Du ZY, Feng LL, et al. Transplantation of adipose tissue-derived stem cells overexpressing heme oxygenase-1 improves functions and remodeling of infarcted myocardium in rabbits. *Tohoku J Exp Med.* 2012;226:231-41.
39. Liu G, Cheng Y, Guo S, et al. Transplantation of adipose-derived stem cells for peripheral nerve repair. *Int J Mol Med.* 2011;28:565-72.
40. Razavi S, Ahmadi N, Kazemi M, Mardani M, Esfandiari E. Efficient transdifferentiation of human adipose-derived stem cells into Schwann-like cells: a promise for treatment of demyelinating diseases. *Adv Biomed Res* 2012;1:12.
41. Huang H, Liu N, Wang JH, et al. The effects of adipose-derived stem cells transplantation on the expression of TGF-β1 in rat brain after cerebral ischemia. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2011;27:872-5.
42. Wang JH, Liu N, Du HW, et al. Effects of adipose-derived stem cell transplantation on the angiogenesis and the expression of bFGF and VEGF in the brain

- post focal cerebral ischemia in rats. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2008;24:958-61.
43. Kojima T, Kanemaru S, Hirano S, et al. Regeneration of radiation damaged salivary glands with adipose-derived stromal cells. *Laryngoscope*. 2011;121:1864-9.
44. Lin G, Yang R, Banie L, et al. Effects of transplantation of adipose tissue-derived stem cells on prostate tumor. *Prostate*. 2010;70:1066-73.
45. Kucerova L, Matuskova M, Hlubinova K, Altanerova V, Altaner C. Tumor cell behaviour modulation by mesenchymal stromal cells. *Mol Cancer*. 2010;9:129.
46. Cho JA, Park H, Lim EH, et al. Exosomes from ovarian cancer cells induce adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to acquire the physical and functional characteristics of tumor-supporting myofibroblasts. *Gynecol Oncol*. 2011;123:379-86.
47. Josiah DT, Zhu D, Dreher F, Olson J, McFadden G, Caldas H. Adipose- derived stem cells as therapeutic delivery vehicles of an oncolytic virus for glioblastoma. *Mol Ther*. 2010;18:377-85.
48. GuiZhu W, YanFeng S, Xiu Z, ZhongQing J. Adipose-derived stromal cell transplantation for treatment of stress urinary incontinence. *Tissue and Cell*. 2011;43:246-53.
49. Sinna R, Delay E, Garson S, Delaporte T, Toussoun G. Breast fat grafting (lipomodelling) after extended latissimus dorsi flap breast reconstruction: a preliminary report of 200 consecutive cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1769-77.
50. Babovic S. Complete breast reconstruction with autologous fat graft – a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:561-3.
51. Sterodimas A, Huanquipaco J, de Souza Filho S, Bornia FA, Pitanguy I. Autologous fat transplantation for the treatment of Parry-Romberg syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:424-6.
52. Pinsolle V, Chichery A, Grolleau JL, Chavoin JP. Autologous fat injection in Poland's syndrome. *J Plas. Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:784-91.
53. Nelson L, Stewart K. Experience in the treatment of HIV-associated lipodystrophy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:366-71.
54. Weber B, Emmert MY, Hoerstrup SP. Stem cells for heart valve regeneration. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:13622.
55. Robert WC, Michael FC. Recent advances in cancer stem cells. *Current Opinion in Genetics & Development* 2008;18:48-53.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Şamil Öztürk
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
ÇANAKKALE
E-mail: samilozturk16@hotmail.com

Geliş tarihi/Received on : 09.11.2014

Kabul tarihi/Accepted on: 22.12.2014