

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA GÖĞÜS ÖN DUVARINA VERİLEN RADYOTERAPİNİN
STROMAL VASKÜLER FRAKSİYON ENJEKTE EDİLEN
LATİSSİMUS DORSİ KASI
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.ARDA SOYLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA

2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA GÖĞÜS ÖN DUVARINA VERİLEN RADYOTERAPİNİN
STROMAL VASKÜLER FRAKSİYON ENJEKTE EDİLEN
LATİSSİMUS DORSİ KASI
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.ARDA SOYLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET DADACI

KONYA

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilimsel, mesleki ve sosyal deneyimlerini benimle paylaşan bir ömür minnettar kalacağım **tüm Hocalarıma,**

Bizlere Plastik Cerrahi'yi meslek olarak benimseten, gelişimimiz için yolumuza ışık tutan ve bizlere bu konuda desteklerini esirgemeyen Meram Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Kliniği kurucusu Anabilim Dalı Başkanımız **Sayın Prof. Dr. Nedim Savacı'ya,**

Cerrahi eğitimimizde her zaman daha iyisini yapabileceğimizi bizlere gösteren, bizlere ağabeylik yapan ve aynı zamanda tez danışmanım **Sayın Prof. Dr. Mehmet Dadacı'ya,**

Akademik başarı hususunda bizleri en yüksek derecelere taşımanın mümkün olduğunu kanıtlayan zor zamanlarımızda bizlere yol gösteren **Sayın Prof. Dr. Bilsev İnce'ye,**

Güler yüzü ile bizlerin her zaman yanında olan ve iyi niyetiyle bizlere her zaman destek olan **Sayın Prof. Dr. Zeynep Altuntaş'a,**

Tez çalışmamın histopatolojik incelemelerini değerlendiren **Sayın Doç.Dr. Pembe Oltulu'ya** ve istatistiksel analizlerini yapan **Sayın Doç. Dr. Mehmet Uyar'a,**

Asistanlık sürecim boyunca bana bildiklerini öğreten ve bana yol gösteren abilerim **Dr. Serhat Yarar'a, Dr. İlker Uyar'a, Dr. Mehmet Emin Cem Yıldırım'a, Dr.Orkun Uyanık'a, Dr. Münür Selçuk Kendir'e, Dr. Zikrullah Baycar'a,** eş kıdemlilerim **Dr. Pınar Öztürk, Dr. Muaz Zuhour, Dr. Mahmut Tekecik'e** ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum **Dr. Hayri Ahmet Burak Nurşen, Dr. Erdem Zuhul, Dr. Orhan Gök, Dr.Melikhan Tatar'a,** yetişmemde büyük emeği olan abim **Dr.Majid İsmayılzade'ye,** hayat arkadaşım **Elif İşler'e** Beni bugünlere taşıyan ve bu yolda hiçbir zaman elimi bırakmayan **Canım Aileme** ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kas Flepleri.....	2
2.2. Latissimus Dorsi Kas Flebi.....	5
2.3. Rat Latissimus Dorsi Anatomisi	8
2.4. Rat Latissimus Dorsi Kas Flebinin Hazırlanması.....	8
2.5. Kök Hücre.....	10
2.6. Mezenkimal Kök Hücre.....	16
2.7. Stromal Vasküler Fraksiyon.....	23
2.8. Radyoterapi.....	26
2.9 Elektromiyografi (EMG).....	28
3-GEREÇ VE YÖNTEM	29
4-BULGULAR.....	37
5-TARTIŞMA.....	48
6-SONUÇ.....	54
7-KAYNAKLAR.....	55

ÖZET

Sıçanlarda Göğüs Ön Duvarına Verilen Radyoterapinin Stromal Vasküler Fraksiyon Enjekte Edilen Latissimus Dorsi Kası Üzerine Etkisi

Dr.Arda Soylu

Uzmanlık Tezi

Konya

Amaç: Toraks bölgesinin rekonstrüksiyonunda latissimus dorsi kas flebi uzun zamandır kullanılmaktadır. Yara yatağının enfektif olması, onkolojik süreçlerden sonra bu bölgeye verilen radyoterapi bu kas flebini kullanırken karşılaşılabilecek zorluklardan bir kaçını oluşturmaktadır. Özellikle radyoterapinin olumsuz lokal yan etkilerini gidermek ve yara iyileşmesine yardımcı olmak adına birçok tedavi stratejisi sunulmasına rağmen; kesin bir tedavi modalitesi bulunmamaktadır. Mezenkimal kök hücreler trofik faktörler salgılayarak yara iyileşmesini ve doku rejenerasyonunu indükleyen bağ dokunun temel yapıtaşlarından biridir. Çalışmamızda mezenkimal kök hücreden zengin stromal vasküler fraksiyon latissimus dorsi kasına enjekte edilerek; radyoterapinin latissimus dorsi kas flebi üzerinde oluşturabileceği yan etkilerdeki değişikliği histopatolojik ve elektrofizyolojik olarak araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, her grupta 10 (n=10) sıçan olmak üzere 3 grup oluşturularak 30 adet sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanların omentum yağ dokusu alınarak Histoloji Anabilim Dalı tarafından mezenkimal kök hücreden zengin stromal vasküler fraksiyon hücresel pelleti elde edildi. Bu hücresel pellet cerrahi ekip tarafından göğüs ön duvarına getirilen latissimus dorsi kasına homojen olarak intramusküler enjekte edildi. Grup I: Göğüs ön duvarındaki cilt altı poşa nörovasküler bağlantısı korunan latissimus dorsi kası transpoze edildi; Grup II: Göğüs ön duvarındaki cilt altı poşa nörovasküler bağlantısı korunarak

transpoze getirilen latissimus dorsi kasına stromal vasküler fraksiyon enjekte edildi. Bu işlemden 10 gün sonra tek fraksiyonda 20 Gy'lik eksternal radyoterapi uygulandı. Cerrahi işlemleri takip eden 3. ayda her üç grubun transpoze edilen latissimus dorsi kaslarının EMG testi ile amplitüd ve latans parametreleri hesaplandı. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra göğüs ön duvarına getirilen latissimus dorsi kasından alınan örnekler histopatolojik incelemelerle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan ratlara uygulanan işlemler sonrası EMG'de latans ve amplitüd parametreleri değerlendirildi. Grup I ratlara ait latans ortanca değeri 1,09 (0,96-1,35), Grup II 1,05 (0,91-1,45), Grup III 1,08 (0,81-1,59) olarak belirlendi. Grup I ratlara ait amplitüd ortanca değeri 7,14 (2,49-11,55), Grup II 3,65 (2,12-16,20), Grup III 7,10 (2,60-22,96) olarak belirlendi. EMG sonuçlarının Grup I ve Grup II arasında dağılımı istatistiksel olarak benzer tespit edildi ($p>0,05$). EMG parametrelerinin Grup II ve Grup III arasında dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$). Histopatolojik parametrelerin grup içindeki ortalamaları ele alınarak gerçekleştirilen karşılaştırmalarda atrofi ve fibrozis derecesi Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p=0,019$; $p=0,015$). Grup I ve Grup II arasında vaskülarizasyon, yağlı değişiklik, inflamasyon verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$). Grup III'te Grup II'ye göre atrofi ve fibrozis derecesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p=0,007$; $p=0,029$). Grup II ve Grup III arasında vaskülarizasyon, yağlı değişiklik, inflamasyon verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada deneysel model üzerinde stromal vasküler fraksiyon enjekte edilen latissimus dorsi kasının radyoterapinin oluşturduğu atrofi ve fibrozis histopatolojik parametreleri açısından etkinliğinin arttığını gösterdik. Göğüs ön duvarı yumuşak doku rekonstrüksiyonunda stromal vasküler fraksiyon klinik uygulanmasının radyoterapinin

oluşturabileceği yan etkilerin azaltılması üzerine olumlu katkıları ileri araştırmalarla desteklenebilir.

Anahtar Kelimeler: Latissimus dorsi kas flebi, Stromal vasküler fraksiyon, Toraks rekonstrüksiyonu

ABSTRACT

The Effect of Radiotherapy Given to the Anterior Chest Wall on Stromal Vascular Fraction Injected Latissimus Dorsi Muscle in Rats

Dr.Arda Soylu

Master Thesis

Konya

Objective: The use of the latissimus dorsi muscle flap in the reconstruction of thoracic region had been mentioned since the ancient times. The infectivity of the wound bed and the effects of radiotherapy given to this region after oncological processes are some of the difficulties that may be encountered while using this muscle flap. Although many treatment strategies have been described to enhance wound healing by eliminate the negative local effects of radiotherapy, there is no consensus regarding the definite treatment modality. Mesenchymal stem cells are one of the basic building blocks of the connective tissue and responsible of releasing several trophic factors which induce wound healing and tissue regeneration. In this study, we aimed to investigate the resistance of mesenchymal stem cell- enriched latissimus dorsi muscle flap against the adverse side effects of radiation in terms of histopathological and electrophysiological evaluations.

Materials and Methods: This study was carried out on 30 rats by forming 3 groups with 10 (n=10) rats in each group. After the omental adipose tissue of the rats was taken, cellular pellets of mesenchymal stem cell- enriched stromal vascular fraction was obtained by the Department of Histology. This cellular pellet was homogeneously injected into the latissimus dorsi muscle, which was brought to the anterior chest wall by the surgical team. Group I: The latissimus dorsi muscle was transposed to the subcutaneous pocket on the anterior chest wall, with the preservation of the neurovascular connections. Group II: after transposing the latissimus dorsi muscle to the subcutaneous pocket on the anterior chest wall, 20 Gy external radiotherapy was

applied in a single fraction 10 days after the transposition. Group III: after transposing the latissimus dorsi muscle to the subcutaneous pocket on the anterior chest wall, Stromal vascular fraction was injected into the transposed muscle. 10 days after this procedure, external radiotherapy of 20 Gy was applied in a single fraction. At the postoperative 3rd month, amplitude and latency values of all the muscles in the 3 groups were obtained by EMG test. After the rats were sacrificed, samples taken from the latissimus dorsi muscle were evaluated by histopathological examinations. The median latency values were: 1.09 (0.96-1.35), 1.05 (0.91-1.45) and 1.08 (0.81-1.59) for Group I, II and III, respectively. However, the median amplitude values were: 7.14 (2.49-11.55), 3.65 (2.12-16.20) and 7.10 (2.60-22.96) for Group I, II and III, respectively. The distribution of EMG results between Group I and Group II was found to be statistically similar ($p>0.05$). There was no statistically significant difference in the distribution of EMG parameters between Group II and Group III ($p>0.05$)

Results: The degree of atrophy and fibrosis were found to be statistically significantly lower in Group I compared to Group II in the comparisons made by considering the averages of histopathological parameters within the groups ($p=0.019$; $p=0.015$, respectively). There was no statistically significant difference between Group I and Group II in terms of vascularization, fatty change and inflammation ($p>0.05$). The degree of atrophy and fibrosis were found to be statistically significantly lower in Group III compared to Group II ($p=0.007$; $p=0.029$, respectively). There was no statistically significant difference between Group II and Group III in terms of vascularization, fatty change and inflammation ($p>0.05$).

Conclusions: It was revealed by histopathological evaluation that stromal vascular fraction-enriched latissimus dorsi muscle gained resistance against radiotherapy-induced atrophy and fibrosis in this experimental study. The positive effects of clinical application of stromal vascular fraction in soft tissue reconstruction of the anterior chest wall on reducing the side effects of radiotherapy can be supported by further research.

Keywords: Latissimus dorsi muscle flap, Reconstruction of thoracic region, Stromal vascular fraction

KISALTMALAR

VEGF: Vascular endothelial growth factor

FGF: Fibroblast growth factor

b-FGF: Basic fibroblast growth factor

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

TGF- β : Transforming growth factor beta

Nanog: Nanog homeobox

Oct4: Octamer binding transcription factor 4

ESCs: Embryonic Stem Cells

iPSCs: Induced pluripotent stem cells

Oct3/4: Octamer binding transcription factor 3/4

Sox2: SRY-box transcription factor 2

Klf4: Krüppel-like factor 4

c-Myc: C-myelocytomatosis oncogene

TGF: Transforming growth factor

TGF- β 3: Transforming growth factor beta 3

TSG-6: Tumor Necrosis Factor-stimulated Gene 6

SVF: Stromal vasküler fraksiyon

HGF-1: Human Gingival Fibroblast-1

TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

EMG: Elektromiyografi

SNAPs: Sensory nerve action potentials

CMAPs: Compound motor action potentials

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Mathes ve Nahai dolaşım desteği tiplerine göre kas flepleri sınıflandırması.	4
Şekil 2: Taylor ve ark.'nın motor innervasyonlarına göre kas tiplerini sınıflandırması.	5
Şekil 3: Subskapular arter ve dalları.	7
Şekil 4: Sıçan latissimus dorsi kasının ortaya konması.	9
Şekil 5 : Kök hücreler arasındaki hiyerarşik sınıflandırma.	10
Şekil 6: Omentum yağ dokusunun disseksiyonu ve uygun yağ miktarının elde edilmesi.	30
Şekil 7: Latissimus dorsi kas flebinin eleve edilmesi.	32
Şekil 8: Göğüs ön duvarına getirilen latissimus dorsi kasına homojen olarak intramusküler stromal vasküler fraksiyonun enjekte edilmesi.	34
Şekil 9: Radyoterapi dijital planlama görüntüleri.	35
Şekil 10: Latissimus dorsi kasından iğne elektrotla kayıtlanan motor sinir aksiyon potansiyeli örneği.	36
Şekil 11: Gruplar Arasında EMG Latans Sonuçlarının Dağılımı.	38
Şekil 12: Gruplar Arasında EMG Amplitüd Sonuçlarının Dağılımı.	39
Şekil 13: Histopatolojik Görüntü-1.	41
Şekil 14: Histopatolojik Görüntü-2.	42
Şekil 15: Gruplar Arasında Atrofi Sonuçlarının Dağılımı.	44
Şekil 16: Gruplar Arasında Vaskülarizasyon Sonuçlarının Dağılımı.	45
Şekil 17: Gruplar Arasında Yağlı Değişiklik Sonuçlarının Dağılımı.	45
Şekil 18: Gruplar Arasında İnflamasyon Sonuçlarının Dağılımı.	46
Şekil 19: Gruplar Arasında Fibrozis Sonuçlarının Dağılımı.	46

TABLULAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Gruplar Arasında EMG Sonuçlarının Dağılımı.	38
Tablo 2: Grup I ve Grup II Arasında EMG Sonuçlarının Dağılımı.	39
Tablo 3: Grup I ve Grup III Arasında EMG Sonuçlarının Dağılımı.	40
Tablo 4: Grup II ve Grup III Arasında EMG Sonuçlarının Dağılımı.	40
Tablo 5: Gruplar Arasında Histopatolojik Bulguların Dağılımı.	44
Tablo 6: Grup I ve Grup II Arasında Histopatolojik Sonuçların Dağılımı.	47
Tablo 7: Grup I ve Grup III Arasında Histopatolojik Sonuçların Dağılımı.	47
Tablo 8: Grup II ve Grup III Arasında Histopatolojik Sonuçların Dağılımı.	48

1.GİRİŞ

Toraks bölgesinin rekonstrüksiyonu plastik cerrahlar açısından baş edilmesi zor alanlardan biridir. Bu bölgedeki travmatik, onkolojik, enfektif süreçlerden sonra oluşan defektlerin onarımında kanlanması iyi olan yeterli bir yumuşak dokuya ihtiyaç vardır. [1] Sırt bölgesi her zaman bu bölgenin rekonstrüksiyonunda kullanılmak üzere akılda tutulması gereken bölgelerden birisidir.

Latissimus dorsi kas flebi, sırt bölgesinde yer alan ve toraks bölge rekonstrüksiyonunda kendine yer edinmiş bir tedavi seçeneği olmuştur. Latissimus dorsi kas flebi pediküllü olarak veya serbest doku transferi şeklinde kullanılabilmeyle birlikte; göğüs ön duvarı rekonstrüksiyonunda daha çok pediküllü transfer şeklinde tercih edilmektedir. [2][3]

Bu bölgeye verilen radyoterapinin iyileşmesi zor olan dermatit, cilt ülserleri gibi epitelyal; kas fibrozisi, radyasyon pnömonisi gibi stromal yan etkileri bulunmaktadır. [4] Radyoterapinin göğüs ön duvarındaki olumsuz lokal etkilerini gidermek adına yağ greftinden elde edilen mezenkimal kök hücreden zengin stromal vasküler fraksiyonunun kullanımıyla ilgili literatürde birçok çalışmaya rastlamak mümkündür. [5]

Mezenkimal kök hücreler kendi kendini yenileyebilme kapasitesine sahip; farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeli olan hücrelerdir. Kemik iliği, adipoz doku, göbek kordonu kanı, plasenta, karaciğer, pankreas, endometriyum ve amniyotik membran gibi birçok yetişkin dokularından elde edilmeleri mümkündür. [6] Bu hücreler vücudumuzdaki bağ dokunun ana unsurlarından biri olmanın dışında; yara iyileşmesi ve doku yenilenmesi gibi süreçleri desteklemektedir. [7] Son yıllarda bu hücrelerin izolasyonu ile ilgili olumlu sonuçlanan araştırmalar sayesinde bu hücreler bilim dünyasında deneysel ve klinik uygulamalar için önemli bir yer edinmiştir. [8]

Adipoz dokunun maliyeti uygun , erişimi basit ve bol miktarda mezenkimal kök hücre içeren yapı olduğu bilinmektedir. Adipoz dokunun santrifüjlenmesiyle birçok fraksiyon elde

etmek mümkündür. Bu fraksiyonlar preadipositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, perisitler ve kök hücreler içeren stromal vasküler fraksiyonları içermektedir. [9] Stromal vasküler fraksiyon VEGF, b-FGF, TGF- β ve GM-CSF gibi birçok sitokin, anjiyogenezi destekleyen ve apoptozu baskılayan birçok mediatöre sahiptir. [10]

Literatürde yağ greftinden zenginleştirilmiş latissimus dorsi kas flebiyle ilgili çalışmalara rastlamak mümkündür. [11] Fakat çalışmamızın ana başlığını oluşturan stromal vasküler fraksiyonla güçlendirilmiş yağ greftiyle zenginleştirilmiş kas flebinin göğüs ön duvarına verilen radyasyonla ilişkisini değerlendiren spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda sıçanlarda pediküllü olarak göğüs ön duvarına transpoze edilen latissimus dorsi kas flebine radyoterapi verilecektir. Çalışmamızda mezenkimal kök hücreden zengin stromal vasküler fraksiyon enjekte edilen latissimus dorsi kası histopatolojik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilerek stromal vasküler fraksiyonun kas flebi üzerinde yarattığı değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kas Flepleri

Flep genel tanımı itibariyle kendi kan desteği ile birlikte alıcı bölgeden verici bölgeye transfer edilen doku ünitesidir. [12] Bu hususta yapılan birçok sınıflandırmada flepler kompozisyonlarına (Örn;Fasyokutan, muskulokutan, fasya, kemik, visseral),defekt ile olan ilişkisine (lokal,bölgesel,uzak veya serbest), kan desteğine (random,aksiyel), hareketine (ilerletme, pivot, transpozisyon ve interpolasyon), hazırlanış şekline (gecikmeli, prefabrikasyon, prelaminasyon, doku genişletme) göre tanımlanabilirler. [13] [14] [15] [16]

Kasın kan desteği üzerini örten fasya ve deri ile ilişkilidir. Kas flepleri genel olarak bilinen bir kan damarının flep içerisinde uzunlamasına seyrettiği aksiyel paternli fleplerdir. [12] Bu damarların kas dokusunun üzerini örten yapıları da içeren komşu bölgeleri besleyen

perforatör dalları bulunmaktadır. Bu bölgelerin hazırlanması dokunun tüm tabakalarını içeren kompozit bir yapı şeklinde ya da ayrı komponentler olarak perforatör kan desteğine göre hazırlanabilir. [17]

Kas fleplerinin dolaşım desteği tipleri sınıflandırması Mathes ve Nahai tarafından gerçekleştirilmiştir. Kas dolaşımı kasın origosu ve insersiyon arası giren pediküllere dayanır ve bir arter, tek ya da çift eşlik eden venlerden oluşur. Buna göre değerlendirdiğimizde pedikül büyüklüğü kasın canlılığı için hayati ise dominant veya major pedikül; baskın değilse non-dominant veya minör pedikül olarak değerlendirilir. Dominant veya major pediküllerin ligasyonuna rağmen kasın yaşayabilirliğini destekleyen segmental küçük damarlar; sekonder pediküller olarak sınıflandırılır. Bu sekonder pediküller tanım gereği minör pediküller sınıfının içerisinde yer alır. [18]

Mathes ve Nahai sınıflandırmasını değerlendirdiğimizde; [18]

Tip 1 (Tek vasküler pedikül): Tek bir vasküler pedikül kasa girer. Abdüktor digiti minimi(el), abdüktor pollicis brevis, gastrocnemius, genioglossus, tensör fasya lata, vastus lateralis bu dolaşım türüne özgü kaslardan birkaçını oluşturmaktadır.

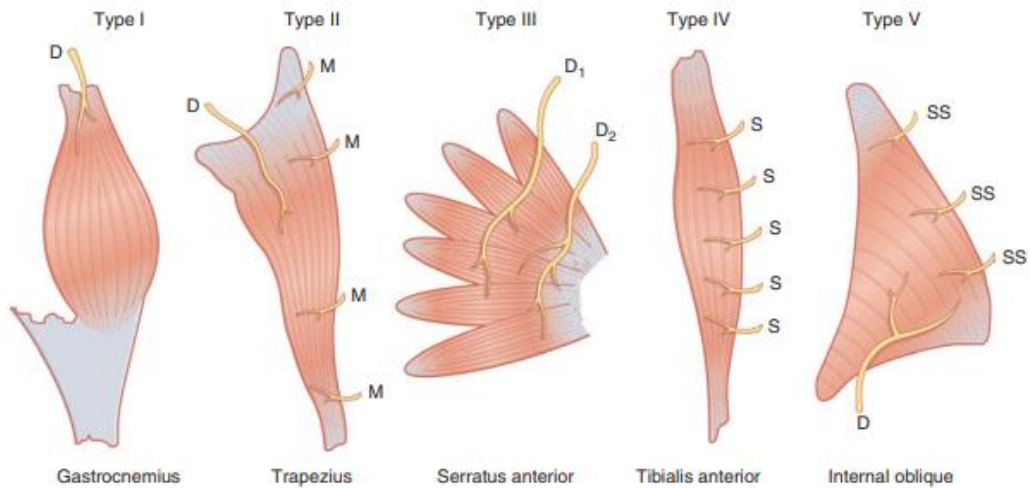
Tip 2 (Dominant vasküler pedikül(ler) ve minör vasküler pedikül): Bu flep kullanımında dominant pedikül korunarak minör pediküllerin hepsinin veya bir kısmının ayrılması gerekir. Abdüktor digiti minimi(ayak), abdüktor hallucis, brakioradialis, fleksör karpi ulnaris, grasilis, biceps femoris, peroneus brevis, peroneus longus, trapezius, rektus femoris, soleus, vastus medialis örnekleri bulunmaktadır.

Tip 3 (Dominant vasküler pediküller): Bu kaslar kası besleyen iki büyük vasküler pedikül içerir. Gluteus maximus, pectoralis minör, rektus abdominis, temporalis, serratus tip 3 dolaşım paternine ait kaslardan örneklerdir.

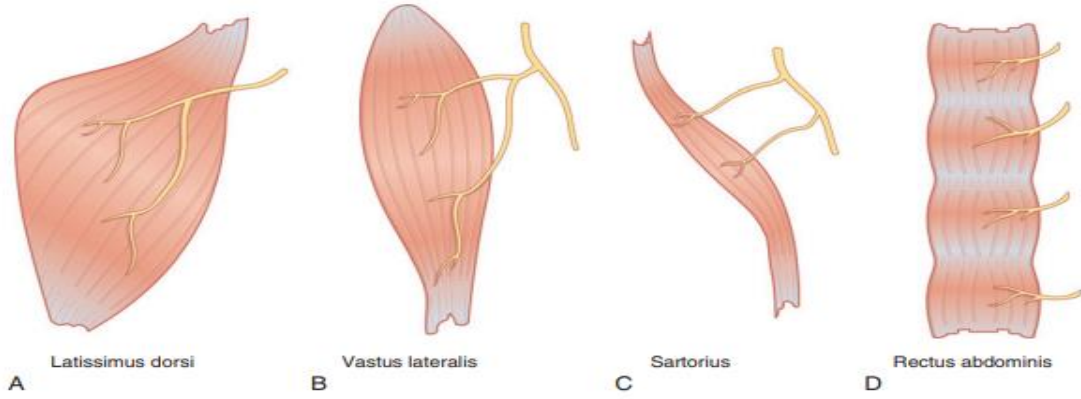
Tip 4 (Segmental vasküler pediküller): Bu grupta her bir segmental pedikül kasa dolaşım sağlar. Flep transpozisyonu için iki veya daha fazla pedikülün ayrılması mümkün olmakla birlikte; çok fazla sayıda segmental pedikülün ayrılması kas flebinin yaşayabilirliğini tehlikeye sokacaktır. Ektensör digitorum longus, ekstensör hallusis longus, tibialis anterior, fleksör digitorum longus, fleksör hallusis longus, sartorius bu kas grubuna örnek verilmektedir.

Tip 5 (Dominant vasküler pedikül ve sekonder segmental vasküler pediküller): Bu dolaşım paterninde sekonder pediküller dominant pediküller olmadan kasın dolaşımını desteklemeye devam edecektir. Bu kas fleplerini kullanırken kas flebi bu iki kaynaktan birini olarak kullanılabilir. Latissimus dorsi, pektoralis major örneklerini bu kas grubuna verebiliriz.

Taylor ve ark. ise yaptıkları çalışma neticesinde kasları enjeksiyon çalışmaları sonu motor innervasyonlarına göre 4 farklı tip olarak sınıflandırmışlardır. Tip 1 Kaslarda dal vermeyen tek bir sinir kasa girer. Tip 2 kaslarda sinir kasa girmeden dal verir. Tip 3 kaslarda aynı sinir gövdesinden çok sayıda motor sinir kasa girer ve Tip 4 kaslarda çok sayıda sinir gövdesi kasa girer. [19]



ŞEKİL 1. Mathes ve Nahai dolaşım desteği tiplerine göre kas flepleri sınıflandırması. D, dominant pedikül; M, minör pedikül; SS, sekonder segmental pedikül; S, segmental pedikül. [18]



ŞEKİL 2. Taylor ve ark.'nın motor innervasyonlarına göre kas tiplerini sınıflandırması. [19]

Kas fleplerinin doku kaynağı olarak tanımlanması defekt rekonstrüksiyonunda bizlere büyük imkanlar tanımıştır. Vücudumuzun neredeyse hemen her alanında bulunan bu yapıların anatomisinin araştırılmasıyla kas fleplerinin yeni alanlara transferi mümkün olmuştur. Özellikle kemik, protez kaynaklı ve dirençli yumuşak doku enfeksiyonların tedavisinde uygun tedavi modalitesidir. [20][21][22] Kanlanması iyi olan kas flepleri ile bu defektlerin örtülmesi bakteriyel yükü azaltmanın yanı sıra; tekrarlayan enfeksiyonlara karşı bu defektleri daha güçlü kılmıştır. Karmaşık yaraların yönetiminde aşamalı uygun debridman, uygun antibiyotik tedavisi ve kanlanması iyi olan dokuların kullanımı temel ilkeleri oluşturmaktadır. [23]Enfekte yaralarda kas flepleri ile fasyokutan flepler arasında ciddi fark olmadığına dair literatürde çalışmalara rastlamak mümkündür. [24] Literatürdeki bu tarz karşılaştırmalı çalışmalar ışığında kas fleplerinin uygun defektlerde kullanımı önemini korumaktadır. Kronik osteomyelit, enfekte protez, vasküler yetmezlik, radyoterapi gibi üç boyutlu doku kayıplarının eşlik ettiği yaraların rekonstrüksiyonu kas fleplerinin klinik kullanımlarının bir kısmını oluşturmaktadır. [20][21][25][26]

2.2. Latissimus Dorsi Flebi

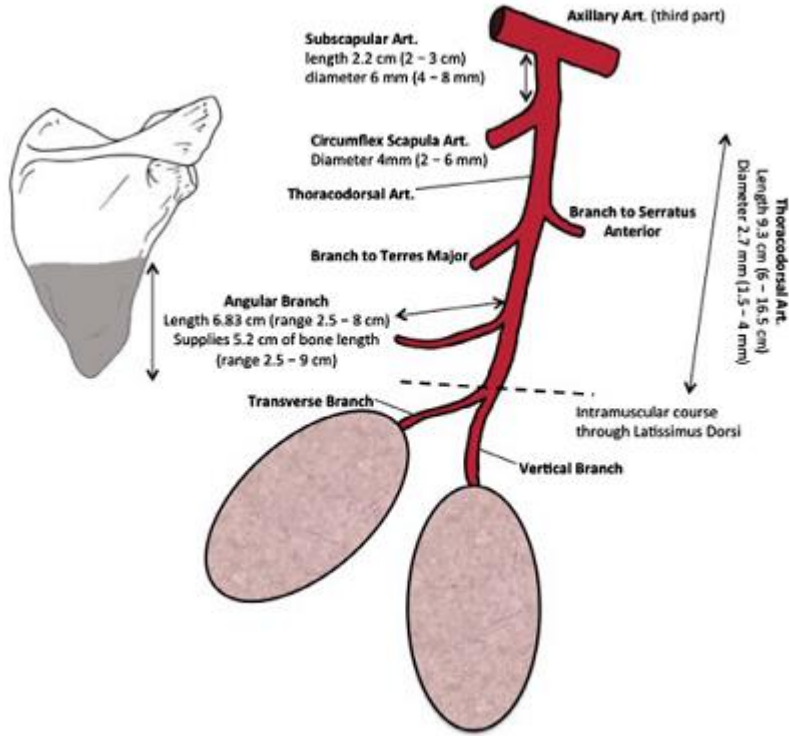
Latissimus dorsi kas flebinin tarihçesine bakıldığında ilk defa 1906 yılında Tansini tarafından mastektomi defektini örtmek amacıyla kullanılmıştır. [27] Sonrasında 1976 yılında Olivari

göğüs ön duvarındaki radyasyon ülserinin kapatılmasında; 1978 yılında Boswick ise latissimus dorsi flebini ada şeklinde tasarlayarak meme rekonstrüksiyonunda kullanmıştır. [28] [29] Mikrocerrahideki gelişmelerle latissimus dorsi flebinin serbest doku şeklinde transferi mümkün olmuştur. [2] Latissimus dorsi flebinin uzun ve geniş çaplı pediküle sahip olması günümüz rekonstrüktif cerrahideki en önemli ve kullanışlı fleplerden biri olmasını destekleyen en önemli özelliklerinden biri olmuştur. Latissimus dorsi flebinin muskulokutan, osteomyokutan ya da kas flebi şeklinde tasarlanması mümkündür. [30][31][32] Subskapular sistemin beslediği diğer fleplerle birlikte kullanılması bu flebi kompleks defektlerin rekonstrüksiyonunda etkin hale getirmiştir. [33]

Latissimus dorsi kasının anatomisine bakıldığında 7-12. torakal vertebraların spinöz prosesleri, iliak krestin dış arka ve dış orta rimi, torakodorsal fasya, 9 ve 12. kaburgalar ile skapulanın inferiorunu içeren geniş bir başlangıç aponevrozuna sahiptir. İnsersiyosuna doğru latissimus dorsi kası geniş bir bant halini alarak humerus kemiğinin intertuberküler sulkusuna yapışır. Latissimus dorsi kasının humerusun ekstansiyonu, adduksiyonu ve medial rotasyonu esas görevlerini oluşturmaktadır. Bunların yanı sıra skapulanın stabilizasyonu, pelvis elevasyonu, diğer yardımcı kaslarla birlikte öksürüğe yardımcı olması, kolu arkaya çekmesi gibi önemli yardımcı fonksiyonları bulunmaktadır. [34]

Latissimus dorsi kası Mathes ve Nahai sınıflandırmasına göre tip 5 grubuna girmektedir. [18] Subskapular arter ve posterior paraspinöz perforatörler birbirleriyle bağlantılı olacak şekilde latissimus dorsi kasının ikili kan desteğini oluşturmaktadır. Bu ikili kan desteği birbirlerinden bağımsız olarak kasın yaşayabilirliğini sağlamaktadır. Latissimus dorsi kasının dominant pedikülü yaklaşık 8.5 cm uzunluğunda (6.5-12 cm), 3 mm kalınlığında (2-4mm) subskapular arterin bir dalı olan torakodorsal arter olup; subskapular arter genel olarak aksiller arterin 3. bölümünden köken almaktadır. Torakodorsal arter aksiller bölgeden kasın ön sınırına

doğru seyrettikten sonra kasın alt yüzünden girerek iki veya üç major dala ayrılmaktadır. Torakodorsal arterin direkt olarak aksiller arter ya da lateral torasik arterden köken aldığına dair varyasyonlar da bulunmaktadır. [34] Heitmann ve arkadaşlarının latissimus dorsi kasında yaptığı araştırmalar neticesinde skapulanın alt sınırının 4 cm distali ve latissimus dorsi kasının medial sınırının 2.5 cm lateralinde kasın derininde nörovasküler yapıyı içeren hilus bulunmuştur. [35] Bu noktada latissimus dorsi pedikülü horizontal ya da medial; lateral ya da inen dal olmak üzere kendi aralarında bağlantılar bulunan iki ana dala ayrılmaktadır. Vakaların birçoğunda lateral dal medial dala göre daha büyük olmakla birlikte lateral dal karakteristik olarak kasın lateral sınırının 2.5 cm lateralinde seyretmektedir. Kas içerisinde her iki dal birçok küçük dallara bölünerek interkostal ve lumbar arterden gelen perforanlar ile anastomoz yapmaktadır. Torakodorsal arter latissimus dorsi kasının yanı sıra seyri sırasında verdiği dallarla serratus, subskapular, teres majör kaslarını ve aksiller cildi beslemektedir. [36]



Şekil 3. Subskapular arter ve dalları.[37]

2.3. Rat Latissimus Dorsi Anatomisi

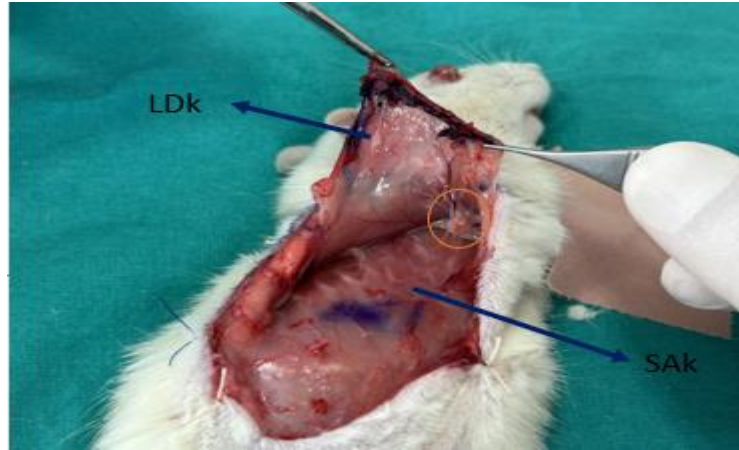
Sıçanlardaki latissimus dorsi flebi insandaki ile benzer anatomik özelliklere sahiptir. Sıçanda latissimus dorsi kas flebi 1988 yılında Tilgner ve arkadaşları ile de la Pena ve arkadaşlarının oluşturduğu iki bağımsız ekip tarafından tanımlanmıştır. Tilgner ve arkadaşları latissimus dorsinin kas veya kas-deri flebi şeklinde tasarlanabileceğini ve pedikülünün aksiller damara kadar uzatılabildiğini belirtmişlerdir. Latissimus dorsi ile aynı zamanda serratus anterior kas flebi modeli de la Pena ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. [38][39] Serratus anterior ve latissimus dorsi kaslarının tek bir ortak pedikülle kaldırıldığı bileşik kas flebi modeli Rafael Briones ve arkadaşları tarafından 1989 yılında literatüre kazandırılmıştır.[40]

Sıçanlarda yapılan anatomik çalışmalarda latissimus dorsi kasından deriye ulaşan muskulokutan perforatörlerle karşılaşmak mümkündür. Tilgner ve arkadaşlarının latissimus dorsinin bu perforatörlere dayanarak muskulokutan flep şeklinde hazırlanabileceğini ifade edilmesine rağmen; daha sonraki çalışmalarda bu cilt adasının güvenilir olmadığı görüşü ağır basmıştır. [41] Syed ve arkadaşlarının yaptığı anatomik çalışmada latissimus dorsi kasının üzerindeki deri bölgesinin kas-deri perforatörlerinden daha çok aksiller arterden köken alan lateral torasik arterden beslendiği açığa çıkmıştır. [42] Tilgner ve arkadaşlarının yaptıkları anatomik çalışmada hem torakordorsal arter hem de lateral torasik arterin dalları korunarak deri adasının güvenilirliği sağlanmıştır.[38]

2.4. Rat Latissimus Dorsi Kas Flebinin Hazırlanması

Ameliyat bölgesinin tıraş ve temizliği, anestezi gibi işlemlerin arkasından latissimus dorsi kas flebinin hazırlanacağı tarafın aksillası yukarıya; kol abduksiyona gelecek şekilde sıçan yan yatırılır. Cilt ve altındaki pannikulus karnosus kası tam kat kıvrımlı insizyonla aksilladan kalçaya doğru uzanarak geçilir. Sırt derisinin mobil yapısı altındaki kastan kolayca ayrılmasını sağlar. Latissimus dorsi kasının üzerindeki künt cilt disseksiyonun ardından flep kaldırılmaya başlanır. Bu aşama için latissimus dorsi kasının alt planına girmek büyük önem arz etmektedir.

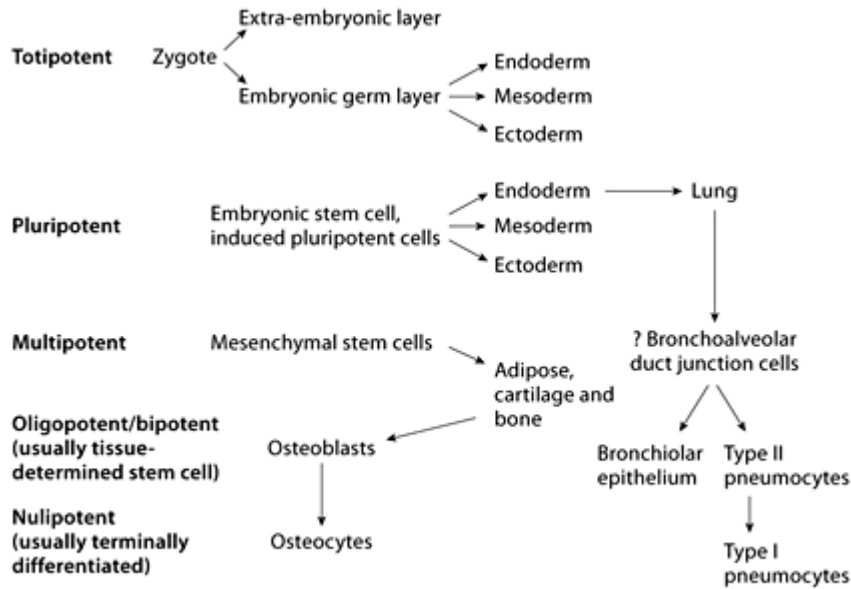
Bu bölgenin görece daha az kanamalı bir alan olması flebin kaldırılmasını kolaylaştırmaktadır. Flebin kaldırılmaya başlanmasının ardından torakodorsal damar dalları ile serratus anteriora ayrılan dallar ve torakodorsal damarların ana gövdesi ayırt edilir. Torakodorsal damarların serratus anteriora ayrılan dal ve dallarının bağlanmasının ardından latissimus dorsi kasının pedikülü aksillaya doğru disseke edilir. Bu aşamada torakodorsal damarlar ile seyreden torakodorsal sinir çalışmamızın amacı gereği korunmuştur. Bu disseksiyonun ardından latissimus dorsi kasının gövde ve insersiyosu olan humerusla bağlantılarının ayrılması kısmına geçilir. Torakodorsal damarlar büyütme altında aksillar arter ve vene kadar disseke edilebilir. Tilgner ve arkadaşlarının flebin aksiller arter ve ven kökenli olması durumunda üst ekstremité dolaşımının etkilenmediği yönünde tanımlamaları mevcut olsa da bu durumun üst ekstremité dolaşımı hususunda risk taşıyacağını akılda bulundurmak gerekir. [38] Latissimus dorsi kas flebi serbest doku veya pediküllü olarak tasarlanabilir. Biz bu çalışmamızda latissimus dorsi kas flebini nörovasküler yapılarını koruyarak göğüs ön duvarında cilt altında oluşturulmuş poşa pediküllü olarak transfer ettik.



Şekil 4. Sıçan latissimus dorsi kasının ortaya konması. (LDk:Latissimus dorsi kası, SAk:Serratus anterior kası. Turuncu halka latissimus dorsi kasının nörovasküler bağlantısını göstermektedir

2.5. Kök Hücre

Kök hücreleri genel olarak vücudumuzdaki farklılaşmamış hücreler olarak tanımlayabiliriz. Bu hücreler insan yaşamının embriyonik, fetal ve yetişkin olmak üzere farklı aşamalarında bulunmaktadır. Bu hücreler doku ve organlarımızdaki farklılaşmış hücrelere dönüşebilme potansiyeline sahip olmakla birlikte doku onarımında önemli yere sahiptirler. Kök hücrelerin en önemli özelliklerinden olan kendini yenileme ve başka hücrelere dönüşebilme yeteneği bütün kök hücreler için geçerli olmamakla birlikte; kök hücreleri bu farklılığa göre sınıflandırmak mümkündür. [43]



Şekil 5. Kök hücreler arasındaki hiyerarşik sınıflandırma. Tip II pnömositler oligopotent kök hücre sınıfında iken bronkoalveolar kanal bağlantı hücreleri multipotent kök hücre sınıfında değerlendirilebilirler. [43]

Totipotent kök hücreler en farklılaşmamış hücrelerdir. Bu hücreler gelişimin erken evresinde bulunurlar. [43] Embriyonik ve embriyonik dışı hücrelere farklılaşarak embriyo ve

plasentayı oluşturma yeteneğine sahip hücrelerdir. Dölleniş oosit ve arkasından gelen ilk iki bölünmenin hücreleri bu kök hücre sınıfının altındadır. [44]

Pluripotent kök hücreler, tüm doku ve organların geliştiğı 3 germ tabakası olan ektoderm, mezoderm, endoderm hücrelerine farklılaşabilme yeteneğine sahip hücrelerdir. [45] Pluripotent kök hücreler diğeri tanımı ile embriyonik kök hücreler ilk olarak blastokistin iç hücre kütesinden elde edilmiştir. [46] Literatürde son zamanlarda somatik hücreleri yeniden programlayarak üreten çalışmalara rastlamak mümkündür. Takahashi ve Yamanaka'nın çalışmasında fibroblast kültüründen üretilen bu hücreler indüklenmiş pluripotent hücreler olarak tanımlanmaktadır. Bu hücreler embriyonik kök hücreler ile benzer morfolojiyi ve büyüme paternine sahiptir. [47]

Multipotent kök hücreler birçok dokuda bulunurlar ve tek bir germ tabakasından hücrelere farklılaşırlar. [48] Mezenkimal kök hücreler multipotent kök hücreler sınıfının içerisinde olup kemik iliğı, yağ dokusu, kemik, Wharton jölesi, göbek kordonu kanı ve periferik kan dahil olmak üzere çeşitli dokulardan elde edilebilirler. [49] Mezenkimal kök hücrelerin karakterize edilmesi spesifik yüzey işaretleri ile olmaktadır. Bu hücreler, yağ dokusu, kemik, kıkırdak ve kas gibi mezoderm kaynaklı dokulara farklılaşabilir. [49][50][51][52] Son zamanlarda yapılan çalışmada mezenkimal kök hücreler ektodermden türetilen nöronal bir dokuya farklılaştırılmıştır. Mezoderm kökenli bir hücrenin ektoderm kökenli bir dokuya farklılaştırılması transdifferansiyasyona bir örnek teşkil etmektedir. [53] Akciğer dokusu dışında bugüne kadar hiçbir dokuya yerleşik multipotent kök hücre izole edilememiştir. [54]

Oligopotent kök hücreler kendilerini yenileyebilme ve 2 veya daha fazla soy oluşturma özelliklerine sahiptirler. [43] Çalışmalarda domuzun oküler yüzeyinin, kornea dahil olmak üzere, ayrı ayrı kornea ve konjonktival hücre kolonileri oluşturan oligopotent kök hücreler

içerdiği bildirilmiştir. [55] Aynı zamanda hematopoetik kök hücreler de myeloid ve lenfoid soylara farklılaşabilmesinden ötürü oligopotent hücre sınıfının içerisinde gösterilmektedir. [56]

Unipotent kök hücreler kendilerini yenileyebilmenin dışında sadece belirli bir hücre tipine farklılaşabilirler. Kas kök hücrelerinin olgun kas hücrelerine farklılaşması veya akciğerde tip 2 pnömositlerin tip 1 pnömositlere farklılaşması bunlara örnektir. [57][58][59]

Embriyonik, fetal, yetişkin ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler olmak üzere kök hücreler 4 bölümde gruplandırılabilirler. [60][61] Genel olarak, ESC'ler ve iPSC'ler pluripotent iken yetişkin kök hücreler oligopotent veya unipotenttir. [43]

Embriyonik kök hücreler pluripotent kök hücre sınıfının içerisinde yer almaktadır. Döllenenmeden yaklaşık 5-6 gün blastokistlerin içindeki hücre hücre yapılarından elde edilirler. [46] Embriyonik kök hücreler ektoderm, mezoderm ve endoderm hücre tabakalarına farklılaşabilirler. Bu hücreler kültür ortamında farklılaşmamış bir şekilde de belli bir süre tutulabilirler. [62] Blastokistin morfolojisine bakıldığında iç hücre ve dış hücre kitlesi olmak üzere iki hücre tabakasından oluştuğu görülmektedir. İç hücre kitlesinden embriyo; dış hücre kitlesinden diğer adı itibariyle trofoblastlardan plasenta oluşmaktadır. Blastokistlerin iç hücre tabakasının trofoblastlardan ayrılması ve kültür kabına aktarılmasıyla embriyonik kök hücreler elde edilir. Bu hücreleri geliştirmek için kültür ortamının çok özel şartlara sahip olması gerekmektedir. [63] Embriyonik kök hücreleri tanımlamak ve ayırt edilmesi için transkripsiyon faktörlerinin yardımına ihtiyacımız bulunmaktadır. Nanog, Oct4 gibi faktörler bu hususta bizlere yardımcı olmaktadır. Nanog, Oct4 gibi faktörlerin embriyonik kök hücrelerin farklılaşmamış durumda kalmasına yardımcı faktörler olduğu bilinmektedir. [64][65] Kültür ortamındaki farklılaşmamış bu hücrelerin embriyonik kök hücre çizgisi olarak yayılması; başka deneyler için dondurulması ya da çözülmesi mümkündür. Embriyonik kök hücrelerin farklılaşmamış pozisyonda kalması kültür koşullarının yeri büyüktür. Bu koşullara daha detaylı baktığımızda embriyonik fibroblast hücrelerin besleyici katmanı ile farklılaşmayı engelleyen sitokin lösemi

inhibe edici faktörü görmekteyiz. Embriyonik fibroblast hücrelerinin ya da sitokin lösemi inhibe edici faktörün kültürde bulunmaması ektoderm, endoderm ve mezodermi içeren embrioid cisimlerin oluşmasıyla neticelenir. [66][67][68][69][70]

Yetişkin kök hücrelerin kökeni yetişkin dokusundan gelmektedir. Bunlara örnek olarak plasental dokudan köken alan insan amniyon epitel hücrelerinin yanı sıra mezenkimal kök hücreleri de verebiliriz. [43] Yapılan araştırmalar bu hücrelerin inflamasyonu azalttığı ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu açığa çıkartmıştır. Bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri farklı germ hücre tabakalarından köken almalarına rağmen sınırlıdır. [71][72]

Yetişkin kök hücrelerin elde edilmesi plasentaya ek olarak ektoderm, endoderm ve mezoderm tabakalarının dokularından da olabilir. Bu hücrelerin elde edilmesi etik sorunlara veya ret durumuna yol açmaması nedeniyle avantajlıdır. [73][74] Literatürde yetişkin kök hücreler ile ilgili birçok çalışmaya rastlamak mümkündür. Bu hücrelerin kök hücre diferansiyasyon ve özelleşmesiyle kemik dokusunun iyileşmesi, iskemiye uğramış kardiyak dokunun yeniden damarlanma yoluyla iyileşmesi gibi in vivo ortamda aktif rol aldıkları belirlenmiştir. [75][76][77] Yapılan diğer araştırmalarda kültür ortamındaki yetişkin kök hücrelerin apoptozu baskılayan, immün sistemi düzenleyen ve destekleyen özelliklere sahip birtakım moleküler mediatörleri salgıladığını açığa çıkarmıştır. [78][79]

Erişkinlerin doku ve organlarındaki yaralanma sonrası yenilenme ya da onarım süreci doku içindeki kök hücrelerin varlığı neticesinde gerçekleşmektedir. Dokuda yerleşik bu hücreler yaralanma sonrasında farklılaşmış hücrelere dönüşerek bu süreçleri yönetmektedir. [80] Yapılan değerlendirmelerde bu yapıların ontogenez sırasında meydana geldiğini ve bu hücrelerin lokal uyarıların tetiklemesiyle farklı hücrelere dönüşme ve göç süreçlerine girdiğini göstermektedir. [81][82]

Dokularımızda yerleşmiş bu hücreler kök hücre nişi olarak tanımlanan bir mikroçevrede bulunurlar. Bu mikroçevrenin hücreler üzerinde kontrol mekanizmasına sahip olduğu fikri

desteklenmektedir. [83][84] Kök hücrelerin bulunduğu bu mikroçevrenin dış ortamla etkileşimi bulunmaktadır. Kök hücrelerin dengesinde ve doku iyileşmesinde mikroçevrenin rolü büyüktür. [85][86][87] Dokularımızdaki yerleşmiş bu hücrelerin aktivasyonunda birtakım spesifik modülatörler görev almaktadır. Bu spesifik modülatörlerin dokuların hasarlanması veya onarımı sürecinde bu hücreler üzerinde etkisinin olduğu gösterilmiştir. [84]

Dokularımızda bulunan bu hücrelerin sessiz kalabilmesinin etiyojisi belli bir nedene bağlanamamıştır. [43] Bu özellik yara iyileşmesi sırasında dokulara özgü hücrelere dönüşen hücre topluluğunun devamı açısından önemli yere sahiptir. [88] Mikroçevre ortamı hücrelerin kendi aralarında haberleşmesine ve gen ekspresyonuna yardımcı olmaktadır. Bu sayede hücrelerin çoğalması, göçü, apoptoz süreci ve diğer hücrelere farklılaşması hücre dışı matris olarak tanımlanan mikroçevreden kaynaklanan sinyaller tarafından düzenlenmektedir. [89][90][91][92][93][94] Kök hücrelerin kendilerini yenileme ve başka hücrelere dönüşme sürecini uyaran faktörleri ve bu faktörlerin dokuya spesifikliği sorusunun ileri araştırmalarla açığa kavuşturulması gerekmektedir.

Kök hücrelerin bölünme paternlerine göre hücre tipleri oluşmaktadır. Bu hücrelerin simetrik yapıda bölünmesi aynı yapıda yeni hücrelerin oluşmasıyla sonuçlanır. [95][96] Kök hücrelerin bölünmesinde kontrolün dışında bir çoğalmanın karsinogeneze sebep olacağı; tam tersi durumda ise doku ve organ onarımında yetersizlik ile sonuçlanacağı farkında olunmalıdır. [97] Kök hücrelerin simetrik bölünmesi ile karşılaştırıldığında asimetrik bölünme sonucunda bir özdeş yavru hücre ile ikinci farklılaşmış bir yavru hücre meydana gelir. Bu sayede kök hücreler hem doku ve organ hasarı iyileşmesi, rejenerasyonu gibi süreçlerde rol alıp hem de kendi popülasyonunu korumaktadır. [98][99][100]

Uyarılmış pluripotent kök hücreler embriyonik kök hücre benzeri duruma genetik olarak kodlanmış somatik yetişkin hücrelerden elde edilirler. [101] İlk kez Takahashi ve Yamanaka tarafından 2006 yılında fare fibroblastlarının Oct3/4, Sox2, Klf4, and c-Myc

transkripsiyon faktörlerini kodlayan 4 gen ile transdüksiyonları sonucunda belirtilmişlerdir. [102] Yamanaka ve arkadaşları 2007'de bir yıl sonrasında bu 4 faktörle yetişkin insan dermal fibroblastlarından insan uyarılmış pluripotent kök hücrelerin oluşumunu neticelendirmişlerdir. Bu hücrelere bakıldığında birçok özellik açısından insan embriyonik kök hücreler ile benzer olduğu ve in vitro ortamda ektoderm, mezoderm, endoderm tabakalarının hücre tiplerine dönüşebildikleri gösterilmiştir. Morfoloji, proliferasyon, yüzey antijenleri, gen ekspresyonu, pluripotent hücreye özgü genlerin epigenetik durumu ve telomeraz aktiviteleri bu hücreler ile embriyonik kök hücreler arasındaki benzer özelliklere örnek olarak verilebilir. [103] Uyarılmış pluripotent kök hücrelerin güncel olarak hastalıkların modellenmesi, ilaçların geliştirilmesi ve rejeneratif tıp için yararlı birer aracı olarak pluripotent kök hücrelerin özelliklerini gösterse de; klinik uygulama açısından belirgin farklılık içerip içermediği henüz netliğe kavuşturulmamıştır. [104]

Uyarılmış pluripotent hücrelerin klinik kullanımlarını sınırlayan en önemli faktöre bakıldığında; bu hücrelerin üretiminde kullanılan vektörler, onkogenler ile transkripsiyon faktörlerinin kansere sebebiyet verebileceğini söyleyebiliriz. [105] Bu durum araştırmacıları genomik manipülasyon olmadan bu hücreleri üretmenin yollarını aramaya itmiştir. [106] Bu amaçla yapılan çalışmalarda onkoprotein c-MYC ve KLF4'ün kullanımından kaçınmak için tek bir faktör (OCT3/4 veya KLF4) kullanmışlar veya bunları retroviral olmayan vektör yaklaşımları olarak tanımlanan, plazmitler, adenovirüs ve transpozonlar gibi diğer faktörler ile kombine ederek kullanımlarını değiştirmişlerdir. [106][107][108][109][110][111][112] Bu keşif sayesinde somatik yetişkin hücreler farklılaşmamış bir önceki basamaklara gönderilerek hücreleri yeniden programlamak ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler oluşturmak amacıyla güçlü bir destek yaratılmıştır. Hücre vericisiyle özdeş bu eşleşme sayesinde ret sorunlarının çözümü hedeflenmiştir. [43]

Kök hücrelerin modern tıbbı olan katkısı büyüktür. Bu hücrelerin özellikleri sayesinde onların geniş bir yelpazede kullanılması mümkün olmuştur. [113] Hasarlı dokuları değiştirmek ve organları yenilemek bu hücreler sayesinde imkansız olmaktan çıkmıştır. [114] Dejeneratif tıpta kök hücre tedavisi önemli bir araştırma konusu olmuştur. Klinik öncesi çalışmalardan ve klinik deneylerden elde edilen umut verici sonuçlar; diabetes mellitus, kronik miyeloid lösemi, siroz, pulmoner fibrozis, Crohn hastalığı, kalp yetmezliği ve sinir sistemi bozuklukları gibi çeşitli hastalıklarda kök hücrelerin faydalarını göstermiştir. [115][116][117][118][119][120][121][122][123][124][125][126][127][128][129][130] Bu hastalıkların genel seyrinde baskın inflamasyon göze çarpmaktadır. Kök hücrelerin immün düzenleyici mekanizması sayesinde bu inflamasyonla mücadele etkili olmuştur. [131]

2.6. Mezenkimal Kök Hücre

Çalışmamızın temel unsurlarından biri olan mezenkimal kök hücrelere yakından baktığımızda moleküler biyoloji tekniklerinin gelişmesiyle; bu hücrelerin kültürü ve indüksiyonu kolaylaşmıştır. Böylece bu hücrelerin rejeneratif tıpta kullanımı gelişmiştir. [132] Bu hücrelerin başka hücrelere farklılaşabilme, anti-inflamatuar, immün sistemi düzenleyici potansiyelleri bulunmaktadır. [133][134] Mezenkimal kök hücrelerin etkinliği in vitro olarak çeşitli hayvan modellerinde araştırma konusu olmuştur. Yapılan araştırmaların doku rejenerasyonu açısından mezenkimal kök hücrelerin potansiyel etkilerini açığa çıkardığını görmekteyiz. Sonuçların olumlu yönde olması rejeneratif tıbbın geleceği açısından umut vericidir.

Mezenkimal kök hücreler kemik iliği dışında çeşitli doku ve organlarda bulunur. [135] Yapılan bir çalışmada yağ dokusunun yapılan bir çalışmada zengin bir mezenkimal kök hücre kaynağı olduğu belirlenmiştir ve sinovyum kökenli mezenkimal kök hücreler başarıyla izole

edilmiştir. [136][137] Diğer dokulardan veya organlardan bu kök hücrelerin tespiti, tanımlanması ve kültürü için çeşitli protokoller mevcuttur. [138][139][140][141]

Mezenkimal kök hücrelerin farklı doku kaynaklarına göre farklılaşma ve çoğalma yetenekleri değişkenlik göstermektedir. [132] Bu hücrelerin heterojenitesini konu alan çalışmalara rastlamak mümkündür. [142] Örneğin göbek kordonu kanından elde edilen mezenkimal kök hücrelerin diğer yetişkin kaynaklarına göre daha uzun kültür sürelerine sahip olma, yaşlanmayı belirgin ölçüde geciktirme ve daha yüksek inflamasyon karşıtı özellikleri bulunmaktadır. [143] Bu farklılıklar araştırmacıları istenen koşullara uygun mezenkimal kök hücre kullanımında önemli avantajlar sağlamıştır.

Mezenkimal kök hücrelerin klinik çalışmalarına genel olarak baktığımızda kas-iskelet sistemi, sinir sistemi, kardiyak doku, karaciğer, kornea, trakea ve cilt gibi birçok yapının rekonstrüksiyonunda kendisine geniş yer edindiğini görmekteyiz. [132]

Travma, artroplasti, enfeksiyon ve tümoral rezeksiyonların sonucunda kemik defektleri oluşmaktadır. Bu defektlerin otolog kemik dokusu ile rekonstrüksiyonu altın standarttır. [132] Otolog kemik dokularının verici alan morbiditesi, artmış operasyon süresi ve kan kaybı, kısıtlı kaynak gibi dezavantajları bulunmaktadır. [144] Bu bilgilerin ışığında mezenkimal kök hücrelerin kemik rejenerasyonu için kullanımını uygun bir yaklaşım olarak kabul görmektedir. [145]

Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler osteoblast farklılaşması için en sık kullanılan kök hücrelerdir. Kemik iliği dışı mezenkimal kök hücrelerin osteojenik kapasitelerini karşılaştırmalı değerlendiren çalışmalar net bir sonuca ulaşamamıştır. [132] Umblikal kord kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin kemik rejenerasyonu sırasında kan akışını destekleyen

çalışmalar bulunmaktadır. [146] Bunlara ek olarak insan diş özü kök hücrelerinin de osteoblastlara farklılaşma sürecinde vasküler farklılaşmayı destekleyerek daha sonra kemik rejenerasyonunu artırdığı belirtilmiştir. [147] Bu hücreler stromal vasküler diş fraksiyonundan tanımlanmasından ötürü sınırlı bir kaynak olarak gösterilmiştir. Adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücreler lipoaspirat materyalinden yüksek saflıkta elde edilebilmesi ve donör saha morbiditesinin düşük olması özelliklerinden dolayı kemik mühendisliğinde ilk kaynak olarak gösterilmektedir. [148] [149] Bu hücrelerin dışındaki hücre kaynaklarını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mezenkimal kök hücrelerin özellikle kemik defektlerinde in vitro ve in vivo olmak üzere umut verici çalışmalar bulunmaktadır. [150][151] Mezenkimal kök hücrelerle bütünleştirilmiş hücre iskeletlerinin kemik defektlerine implantasyonu gibi teknikler bulunmaktadır. Diş hekimleri bu tekniği alveoler yarık mandibula defektlerinin rekonstrüksiyonunda ve edentüloz hastaların maksilla kemik hacminin artırılması gibi spesifik cerrahilerde kullanmaktadırlar. [152][153][154] İnsan tübüler kemiklerindeki kaynama kusurlarının tedavisinde mezenkimal kök hücrelerin yapı iskelelerinden bağımsız olarak kullanımına dair çalışmalara rastlamak mümkündür. [155][156]

Kıkırdak dokuyu değerlendirdiğimizde avasküler yapıya sahip olması, olgun kondrositlerin kısıtlı proliferasyonu nedeniyle onarım yetenekleri sınırlı olmaktadır. [132] Mezenkimal kök hücreler kondrositlere farklılaşarak hasarlı kıkırdak dokunun onarımını sağlamaktadır. Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler in vitro ve in vivo olarak daha iyi kondrojenik kapasitede oldukları; sinovyum kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin adipoz ve kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelere göre daha iyi proliferasyon, differensiyasyon daha az hipertrofi potansiyeline sahip oldukları yapılan araştırmalarda vurgulanmıştır. [157] [158] Kıkırdak rekonstrüksiyonu, birden fazla uyarıcı faktörün bir kombinasyonunu

gerektirmesinin yanı sıra ; kondrositlerin ve mezenkimal kök hücrelerin ortak kültürü tek başına mezenkimal kök hücre uygulanmasından daha iyi sonuçlar verecektir. [159]

Kıkırdak onarımında mezenkimal kök hücrelerin kullanımı ilk olarak 1994'te gerçekleştirilmiştir. Kollajen jeli içine ekilen bu hücreler tavşan femoral kıkırdağındaki defektin tedavisinde denenmiş; sonuçlar gözlem grubuna göre daha iyi olarak belirtilmiştir. Bu model daha sonrasında kıkırdak rejenerasyonu için kıkırdak modeli olarak kullanılmıştır. [160] Mezenkimal kök hücrelerin kıkırdak rejenerasyonunu değerlendiren insan ve hayvan modellerini içeren çalışmaları görmek mümkündür. [161]

Yapılan birçok deneye rağmen kıkırdak rekonstrüksiyonu için ticari olarak temin edilen mezenkimal hücre bazlı bir ürün bulunmamaktadır. Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin kronik diz osteoartritli hastalarda kıkırdak kalitesini artırdığı fakat kliniğe tam anlamıyla yansımadağı gösterilmiştir. [162][163] Bu hücrelerin hasarın erken evrelerinde daha etkili olması ve bazı semptomları hafifletmeleri fakat bu etkilerinin her zaman belirgin olmaması nedeniyle ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. [161]

Kas ve iskelet sisteminde özellikle menisküs rejenerasyonunu artırmak amacıyla mezenkimal kök hücrelerin eklem içi uygulamaları araştırılmıştır. Kıkırdak rejenerasyonu için kullanımına benzer olarak mezenkimal kök hücrelerle yüklü hidrojeller, yapı iskeleleri menisküs rekonstrüksiyonunda kullanılmıştır. [164][165] Tarafder ve arkadaşlarının menisküs dokusunu onarmak için TGF ve TGF- β 3 yoluyla sinovyum mezenkimal kök hücrelerin kullanımını önermişlerdir. [166] Bu sayede hücre bazlı tekniklerin dezavantajlarından uzaklaşmıştır. Başarılı hayvan modellemelerine rağmen mezenkimal kök hücrelerinin menisküs rekonstrüksiyonu için halen kanıt eksiklikleri bulunmaktadır. [167]

Yaşın artmasıyla birlikte disk rejenerasyonu yaygın hale gelmektedir. Mezenkimal kök hücrelerin yaşla birlikte artan disk rejenerasyonu alanında kullanımına bakıldığında bu hücrelerin kondrojenik farklılaşması in vitro olarak rejenerasyona destek sağlasa da ;nükleus pulpozus hücrelerine eş değer bir formasyon oluşmamaktadır. [168] 2011 yılında yapılan bir çalışmada lomber disk rejenerasyonu olan hastalara enjekte edilmiş otolog kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerin diğer tedavilerle karşılaştırıldığında daha iyi prognozla sonuçlandığını ortaya koymuştur. [169] Otolog kemik iliği konsantre hücrelerinin dejeneratif intervertebral diski olan bir hastaya klinik perkütan enjeksiyonu, 13 yıl içinde lomber diskojenik ağrıda azalma ile sonuçlanmıştır. [170] Klinik çalışmaların mezenkimal kök hücrelerin disk dejenerasyonunda güvenli bir tedavi modalitesi olduğunu belirtmesine rağmen spesifik etkilerin doğrulanması amacıyla ileri klinik çalışmalar gerekmektedir. [171]

Merkezi sinir sistemi yaralanmalarında nöron hasarının geri dönüşlü olmaması nedeniyle klinik uygulamada bu hasarın onarımında kesin bir onarım yöntemi bulmak güçtür. [132] Sıçanlarda yapılan çalışmalarda kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerin spinal kord yaralanmalarında skar oluşumunu azalttıkları ve aksonal rejenerasyonu destekledikleri; adipoz doku kökenli mezenkimal kök hücrelerin travmatik beyin hasarında inflamasyonu azalttıkları ve fonksiyonel geri kazanımı destekledikleri vurgulanmıştır. [172][173] Bunlara ilave olarak mezenkimal kök hücrelerin T hücre toleransını artırdıkları ve TGF- β gibi nöroprotektif olan anti-inflamatuar mediatörlerin salınımını indüklediklerini söyleyebiliriz. [174] Mezenkimal kök hücrelerin etkilerini değerlendirmek amacıyla travmatik ve iskemik beyin hasarı ya da spinal kord yaralanması hayvan modelleri kullanılmıştır. 1568 sıçanda yapılan çalışmada travmatik spinal kord iyileşmesinde yararlı etkileri olduğu sonucuna varılmıştır. [175][176] Mezenkimal kök hücre bazlı tedavinin spinal kord, travmatik beyin hasarı olan hastalarda güvenli ve uygun teknik olduğu ifade edilmiştir. [177][178] Bu hücrelerin

amiyotrofik lateral skleroz, iskemik inme, parkinson hastalığı gibi birçok nörolojik hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. [179][180][181]

Periferik sinir sistemi yaralanmalarına yumuşak doku, kemik doku ve vasküler yapıların hasarı eşlik etmektedir. Periferik sinir yaralanmalarında otolog sinir greftleri altın standart olarak ifade edilse de; donör saha morbiditesi ve sınırlı donör saha gibi dezavantajları bulunmaktadır. [132] Adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler in vitro koşullara nöral rejenerasyon için daha uygun hücre kaynaklarıdır. [182] Adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücreler değerlendirildiğinde in vivo ortamda bu hücrelerden salınan bir sinir büyüme faktörü transkripti sıçanlarda crush yaralanma sonrası siyatik sinir hasarının iyileşmesinde rol oynamıştır. [183] Kemik iliği, adipoz doku, umbilikal kord kökenli mezenkimal kök hücrelerin biyolojik olarak parçalanabilen yapı iskelelerine ekimi sonucu oluşan hücre iskelelerinin kontrol gruplarına göre sinir rejenerasyonunu daha iyi destekledikleri sonucuna varılmıştır. [184][185][186] Sinir rejenerasyon çalışmaları için siyatik sinir ezilme ya da sinir defekti yaralanmalarını içeren hayvan modelleri kullanılmaktadır. [187][188] Periferik sinir yaralanmalarında nöral kök hücrelerin, mezenkimal kök hücrelerin lokal veya intravenöz uygulanmasıyla kontrol gruplarına göre daha iyi sonuçlara ulaşılmıştır. [189][190][191] Periferik sinir hasarının hayvan modellerinde değerlendirilmesiyle ilgili birçok klinik öncesi çalışma bulunmasına rağmen; klinik çalışmalara ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. [192]

Karaciğer yetmezliğinde en etkili tedavi modalitesi organ nakli olmasına rağmen mezenkimal kök hücrelerin anti-inflamatuar, immün sistemi baskılayıcı özelliklerinden ötürü karaciğer yetmezliğinde terapotik bir seçenek haline gelmektedir. [134][193] Klinik öncesi ve klinik çalışmalar mezenkimal kök hücrelerin karaciğer hasarında transdiferansiyasyon, füzyon, parakrin etkiler, matriks metalloproteinazların ifadesi ve aktivasyonunun modülasyonu, anjiyogenezin uyarılması gibi mekanizmalarla iyileşmeyi tetiklediğini göstermiştir.

[194][195][196] Alkolik ve otoimmün sirozda mezenkimal kök hücrelerin kullanımına dair olumlu çalışmalar bulunmaktadır. [197][198] Karaciğere transplante edilen mezenkimal kök hücrelerin efektif bir şekilde hepatosit benzeri hücelere farklılaşmadığı ve fibrogenezi tetiklediği şüpheleri bulunmaktadır. [199] Yapılan bir başka çalışmada ise mezenkimal kök hücrelerin immün sistemi baskılayıcı etkilerine rağmen; transplantasyon sonrası kullanılan diğer immün baskılayıcıların yerini almaya yetecek güçte olmadıklarını ifade etmiştir. [200]

Mezenkimal kök hücrelerin miyokard hasarını azaltmadaki rolü; mürin miyokardına aşılınmış kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerin kardiyomyositlere farklılaştığı sonucuyla vurgulanmıştır. [201] Daha sonrasında yapılan bir çalışmada miyojenik, anjiyogenik, mitojenik ve apoptoz mekanizmalarının mezenkimal kök hücrelerin miyokardiyal fibrozisi inhibe ederken kullandığı mekanizmalar olduğu vurgulanmıştır. [202][203] Butler ve arkadaşları mezenkimal kök hücrenin iskemik olmayan kardiyomyopati hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırdığını göstermişlerdir. [204] Mezenkimal kök hücrelerin iskemik bir modelde yapılan araştırmada yalnızca kardiyomyositlere farklılaşmadığı aynı zaman da VEGF salgılayarak kardiyak rekonstrüksiyonda rol aldığı belirtilmiştir. [205] Mezenkimal kök hücrelerin miyokard infarktüsü, periferik iskemik hastalık, dilate kardiyomyopati, pulmoner hipertansiyon gibi patolojilerin tedavisinde kullanımları araştırma konusu olmuştur. [202][206][207]

Kornea gözün kırma yeteneğinin çoğunu sağlayan; gözün iç yapılarını enfeksiyon ve mekanik hasara karşı koruyan şeffaf, avasküler bir bağ dokusudur. [132] Korneada bulunan hücrelerin yenilenmesine bakıldığında korneanın periferik bölgesinde yer alan limbal epitel kök hücrelerinin görev aldığını söyleyebiliriz. [208] Şiddetli oküler yüzey hasarlanmalarında limbal allogreftlerin transplantasyonu görme fonksiyonunu iyileştirse de; bu iyileşme yetersiz kalmaktadır. [208][209] Sıçanlarda yapılan çalışmada aktarılan mezenkimal kök hücrelerin ana

etkilerinin inflamasyon, fibrozis, immünite ve yeniden damarlanmanın azaltılması şeklinde olduğunu göstermiştir. [210][211][212] Tavşan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin kornea epitel hücrelerinin iyileşmesini artırdığı ve bu hücrelere dönüşmesi için indüklenebileceği belirtilmiştir. [213] Yamashita ve arkadaşları umbilikal kord kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin in vitro olarak kornea endotel hücrelerine indüklenmesini sağlayarak kornea kalınlığının ve saydamlığının korunmasını artırdıklarını vurgulamıştır. [214] Farklı mezenkimal kök hücre tiplerinin etkilerini karşılaştıran ve bu hücrelerin etkinliklerinin artırılmasına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Vücumuzdaki en önemli organlardan biri olan cilt hasarının iyileşmesi ekstrasellüler matriks, çözümlü mediatörlerin ve birçok hücrenin görev aldığı kompleks bir süreçtir.[215] Yapay yapı iskeleleri ile birleştirilmiş mezenkimal kök hücre tabanlı tedavi yara iyileşmesini desteklemek ve cildin yeniden yapılandırılmasını sağlamak açısından yeni bir strateji sunmaktadır. [216] Mezenkimal kök hücre bazlı tedavilerin cilt rejenerasyonunda kullanımlarına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Bu hücreler tarafından salgılanan TSG-6, makrofaj aktivasyonunu, inflamasyonu ve fibrozu sınırlayarak; VEGF ise keratinositleri uyararak ve yeniden damarlanmayı artırarak yara iyileşmesini artırır. [217][218] İnsanlarda hem otolog hem de allojenik mezenkimal kök hücrelerin ciddi deri yanıkları, perianal fistül, diyabete bağlı iyileşmeyen ülserler, distrofik epidermolizis bülloza, radyasyona bağlı deri lezyonları üzerinde tek başına veya greftlerle kombine kullanımlarının etkinliğini gösteren birçok klinik çalışma mevcuttur. [219][220][221][222][223]

2.7 Stromal Vasküler Fraksiyon

Stromal vasküler fraksiyon çalışmamızın ana öğelerinden birini oluşturmaktadır. İnsan vücudunda bol miktarda bulunan kök hücreler rejeneratif tıp için yağ dokudan izole

edilebilirler. [224] İlk defa 1966 yılında Rodbell ve Jones yağ dokudan stromal vasküler fraksiyonun elde edilmesini keşfetmişlerdir. [225] Stromal vasküler fraksiyon hücreleri fibroblast, kırmızı kan hücreleri, perisit, pre-adipositler gibi endotelial hücreleri içermektedir. [224] Stromal vasküler fraksiyon hücrelerinin morfolojisi fibroblastlara benzemektedir. Bu hücreler preadipositlere ve adipoz dokuya farklılaşmak üzere indüklenebilmektedir. [225] Stromal vasküler fraksiyon büyük sayıda kondrojenik, myojenik, adipojenik ve osteojenik soylara indüklenebilen mezenkimal kök hücre içermektedir. [136] Astori ve arkadaşları stromal vasküler fraksiyonun içinde yüzde 2 oranında CD34 ve CD45 pozitif hematopoezle ilişkili hücre grubunu ve CD105, CD146 pozitif yüzde 7 oranında mezenkimal kök hücre grubunu izole etmişlerdir. [226] Stromal vasküler fraksiyonun içindeki CD34 pozitif hücre grubu anjiyogenezi uyarmanın yanı sıra HGF-1, IGF-1 ve VEGF gibi büyüme faktörleri salgılamaktadır. [227] Stromal vasküler fraksiyonun in vitro ortamda hücre sayısının genişletilmesiyle içindeki CD34 hücre grubunun azaldığı belirtilmiştir. [228] Primer olarak izole edilmiş stromal vasküler fraksiyon hücreleri ile genişletilmiş hücre grubunun karşılaştırmanın doğru olmadığı sonucuna varılmıştır. [229] Adipoz dokudan izole edilen stromal vasküler fraksiyon hücreleri TNF-alfa ve leptin salgılayan monosit/makrofaj hücre gruplarını içermektedir. Bu hücre grupları IL-1 ve IL-10 reseptör antagonizmasıyla inflamasyonu azaltıcı etkileri bulunmaktadır. [230] Adipoz doku kaynaklı makrofajların tümörlerdeki M2 mononükleer fagositler gibi immün sistemi baskılayıcı kapasiteleri bulunmaktadır. [231] M2 makrofajlar adriamisinin indüklediği renal hastalıkta kronik inflamasyonu azaltmıştır. [232] McIntosh ve arkadaşları stromal vasküler fraksiyon içindeki mezenkimal kök hücrelerin immün sistemi düzenlediğini ve CD8 hücrelerinin sitotoksik özelliklerini azalttığı sonucuna varmışlardır. [233] Bunlara ek olarak stromal vasküler fraksiyon hücrelerinin selektif olarak hasarlı dokularda rejenere olabilmesi ve hasarlı dokulardaki iyileşme fonksiyonunu regüle edebilmesi gibi özellikleri bulunmaktadır. [234]

Stromal vasküler fraksiyon ilk defa 1964 yılında Rodbell ve Jones tarafından adipoz dokudan kollajenaz parçalama metodu ile izole edilmiştir. [225] Birçok araştırmacı bu metod yerine Greenwood ve Hirsch tarafından geliştirilen prosedürü kullanmaktadır. Bu prosedürde kollajenaz ile yıkama sonrası kontamine materyal uzaklaştırıldıktan sonra; kalan ürüne santrifüj işlemi yapılmaktadır. [235] Stromal vasküler fraksiyon hücreleri matür adipositlerle tamamen aynı morfolojik özellikleri taşımamakla birlikte; bu hücreler daha çok diferansiyasyon kapasitesi olan adiposit öncüsü hücrelerden zengindir. [224][236]

İnsanlarda adipoz dokunun eldesi plastik cerrahlar tarafından uygulanan liposuction işlemi sayesinde kolaylaşmıştır. [237] Bu işlem adipositlerin proliferatif kapasitelerinin korunması adına titizlikle yapılmalıdır. [238] Liposuction işleminin sonrasında elde edilen yapının ayırma işlemi gelmektedir. [224] Santrifüjleme hızının optimize edilmesi adipoz doku kaynaklı elde edilen stromal ve kök hücrelerin yaşayabilirliği açısından büyük önem arz etmektedir. Kurita ve arkadaşları insan kaynaklı adipoz dokunun mürin modeline implantasyonu öncesinde $1200\times$ g santrifüjleme hızının hücre yaşayabilirliği açısından optimal olduğu sonucuna varmıştır. [239] Stromal vasküler fraksiyonun eldesi için kollajenaz ile doku fragmanlarına ayrılmış yapının yeniden santrifüjlenmesi ve yıkanması işlemi gerekmektedir. Bu işlemler sonucunda stromal vasküler fraksiyon hücre pelleti matür adipositlerden ayrılmış olur. [240]

Stromal vasküler fraksiyon rejeneratif tıp için gelecek oluşturmaktadır. Bu hücre grubunun elde edilmesi için gereken prosedürlerin optimal hale getirilmesi ve geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Tedavisi zor olan veya kür şansı düşük olan hastalıklarda rejeneratif tedaviler tıp dünyası için alternatif sunmaktadır. Stromal vasküler fraksiyonun kültür işlemine tabii tutulmadan eldesi büyük önem taşımamasının dışında kültür işlemi sonrası elde edilen hücrelerin kontaminasyon, tümör oluşumu, beklenmedik hücre diferansiyasyonu ve kısıtlı hücre kaynağı olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Stromal vasküler fraksiyon

birçok klinik öncesi çalışmada araştırılmıştır. Sıçan modelinde akut böbrek hasarının tedavisinde VEGF ve HGF salınımıyla apoptozu baskıladığı belirtilmiştir. [224] Dişi sıçanlarda stromal vasküler fraksiyonun kullanımının özellikle cerrahi öncesinde random cilt fleplerinin vaskülarizasyonunu artırdığı ve bu sayede cilt fleplerinin nekrozunu engellediği vurgulanmıştır. [241] Sıçanlarda adipoz doku kaynaklı stromal vasküler fraksiyonun kavernoöz sinir hasarı sonucu oluşan erektil disfonksiyonu iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. [242] Mohammadi ve arkadaşlarının sıçan siyatik sinir modelinde yaptığı çalışmada stromal vasküler fraksiyonun sinir rejenerasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. [243] Stromal vasküler fraksiyonun meme rekonstrüksiyonu, travmatik kalvarium defektleri, multipl skleroz, migren, tip1 ve tip 2 diyabet, ayak ülserleri, Crohn hastalığı ve enterokutanöz fistül, cilt skarları, yanık yaraları, skleroderma gibi geniş spektrumda yapılmış klinik çalışmaları bulunmaktadır. [244][245][246][247][248][249][250][251] Bu bilgiler ışığında stromal vasküler fraksiyon enjekte edilen latissimus dorsi kas flebinin radyasyonun olumsuz yan etkilerine karşı potansiyelini görmeyi hedefledik.

2.8 Radyoterapi

Radyasyon genel olarak uzayda veya maddesel ortamda enerjinin emisyonu ve yayılması şeklinde tanımlanabilir. Radyasyon elektromanyetik ve partikül radyasyon sınıflandırmasının devamında; elektromanyetik radyasyon ikili yapıda olan. X-ışınları ve Gama (γ) ışınları olarak ikiye ayrılmaktadır. X-ışınları, yüksek hızlı elektronların bir x-ışını tüpünün anodunda Tungsten-Molibden gibi yüksek atom numaralı bir malzeme ile çarpıştığında üretilirken; γ ışınları ise çekirdek içi parçalanma ile üretilir. Parçacıklı radyasyon elektron, proton, nötron gibi belirli durağan kütleye, belirli momentuma ve herhangi bir anda tanımlanmış bir konum içinde hareket eden parçacıklar tarafından yayılan enerjiyi ifade eder.

[252]

Radyasyon küratif veya palyatif amaçlarla X, Gama (γ) ışınlarının veya atom altı parçacıkları yönlendirilerek kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Radyasyon hedefe iletilme Őekliyle ilgili ; hastanın dışında ilgili hedefe odaklı ve ŐekillendirilmiŐ kaynağın olduğu teleterapi veya zamanla dejenere olan ve yüksek dozda radyasyon üreten kaynağın odak alanına yerleŐtirilmesiyle karakterize brakiterapi olarak iki baŐlık altında sınıflandırılabilir. [253] Brakiterapinin genitoüriner, jinekolojik ,baş boyun bölgesindeki malignitelerde kullanımı mevcuttur. [254][255][256][257] Son yıllarda teknolojinin de yardımıyla de üç boyutlu, yoğunluk modülasyonlu, görüntü eŐliđinde radyoterapi ve stereotaktik radyocerrahi (Gama Bıçağı) gibi yüksek tümör dozunun küçük hacimli tümör dokusuna yođunlaŐtırıp evre dokulara zararının indirgenmesine yardımcı teknikler de bulunmaktadır. [258]

İyonlaŐtırıcı radyasyonun klinikteki en yaygın Őekli fotondur. Her radyasyon türünün hasta vücudunda seyri esnasında etkileŐim Őekliini belirleyen farklı fiziksel özelliklere sahiptir. Hastaya uygulanan dozun nerede ve nasıl biriktiği belirlenebilir. Bu dozu normal yapılarla sınırlayarak terapotik pencerenin ayarlanması büyük önem taŐımaktadır. Hücreler arasındaki farklılıklar radyasyondaki terapotik pencerenin belirlenmesinde etkili olmaktadır. [253] Radyasyona bağlı hücre ölümünün kesin mekanizması araŐtırılmakla birlikte ; DNA ift sarmal kırılmaları en çok kanıtlanan mekanizmalardan biridir. [259] Bunun dışında radyasyonun iyonlaŐtırıcı etki sonucu oluşturduğu serbest radikaller de hücre ölümü mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. [252] Hücre büyümesi, yaŐlanması ve döngüsü süreçleri radyasyon sonucu etkilenen süreçlere örnek olarak gösterilebilir. [260] Bu bilgiler ışığında hücrelerin radyosensitivitesi hücre bölünme hızına bağlıdır. Genel olarak az farklılaşmış tümör hücrelerinin radyasyona daha duyarlı olması bölünme hızlarının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. [253]

Akut radyasyon hasarı cilt, oral mukoza, gastrointestinal sistem gibi ağırlıklı olarak hızlı çoğalan hücreleri etkiler. Akut yanıt mukozit, kaşıntı, aşırı duyarlılık, ağrı, ülserler olarak ortaya çıkan kuru ve nemli yüzeylerde eritem, iltihaplanma ve deskuamasyonu içerir. Bu akut hasarın tam olarak iyileşmediği ve ilerlediği durumlarda geç etkiler ortaya çıkmaktadır. Beyin, böbrek, karaciğer, bağırsak duvarı, deri altı doku, yağ dokusu ve kas gibi yavaş dönüşümlü dokularda; fibrozis, atrofi, nekroz, vasküler hasar, telenjektazi, lenfödem, sekonder maligniteler gibi geç komplikasyonlar oluşmaktadır. [261][262] Çeşitli sitokinlerin ve adaptif hücrel süreçlerin etkileşimi geç komplikasyonların patogeneğinde rol oynamaktadır. [263] Çalışmamızda göğüs ön duvarına nörovasküler bağlantısı intakt olacak şekilde getirilen latissimus dorsi kasına radyasyon verilerek inflamasyon, fibrozis, vaskülarizasyon, yağlı değişiklik, atrofi, aktin oranı gibi parametreler farklı gruplar arasında değerlendirilecektir.

2.9 Elektromiyografi (EMG)

Sinir ileti çalışmaları ve EMG genellikle EMG'ler olarak kısaltılan periferik sinir sistemi ile çizgili kasların iletimini aynı zamanda çizgili kasların aktivitelerini ölçerek kaydeden klinik uygulamaya yardımcı yöntemlerdir. Sinir ileti çalışmaları sinir iletim hızını, latansı, duyuşal sinir aksiyon potansiyellerinin (SNAPs) ve bileşik motor aksiyon potansiyellerinin (cMAPs) genliğinin ölçülmesinde yardımcı olmaktadır. Duyuşal sinir aksiyon potansiyellerinin amplitüdü duyuşal sinirdeki aksonların sayısı ile belirlenirken; bileşik motor aksiyon potansiyellerinin amplitüdü motor aksonların, nöromusküler kavşagın ve çizgili kasın ortak işlevini yansıtan bir parametredir. Tekrarlayan sinir stimülasyonu testi sinaps öncesi veya sonrası kas-sinir kavşagındaki iletimin kusurlarını belirlemede ve olası patolojilerin belirlenmesindeki yeri büyüktür. İğne EMG incelemesi kastaki myopatik, nörojenik değişikliklerin ve denervasyon bulgularının saptanmasında önemli rol oynamaktadır. Motor

sinir ileti çalışmalarında latans birimi milisaniye olacak şekilde motor yanıtın temel çizgiden elektronegatif olarak yükselmeye başladığı yerin uyarı artefaktına olan süresini verirken; amplitüd birimi milivolt olacak şekilde elektronegatif tepe ile temel çizgi arasındaki salınımın genliğini veren bir parametredir. Motor sinir ileti hızının hesaplanmasında mesafe/latans formülü kullanılmaktadır. Birisi distal diğeri proksimal yerleşimli iki uyarıya verilen motor yanıtların distal latansları arasındaki fark ve bu iki uyarı noktasının arasındaki mesafe belirlenerek bu formüle aktarılmaktadır. [264]

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

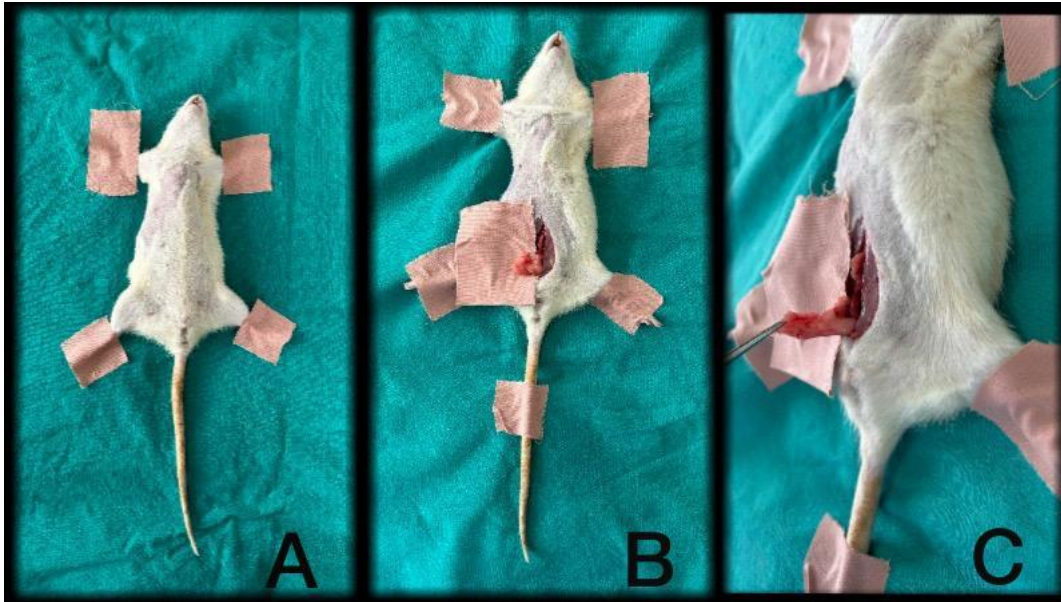
Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen dişi Wistar Albino sıçanlar ile yapıldı. (Karar sayısı:2022-007) Çalışmada 250-300 gram ağırlığında toplam 48 adet belirtilen cinsten ve türde sıçan kullanıldı. KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından sıçanların tüm bakım ve takipleri yapıldı. Bu hayvanların beslenmeleri ve bakımları standart şartlar altında aynı laboratuvarında düzenli olarak yapıldı.

3.1. Anestezi

Tüm cerrahi prosedürler ve deney sonunda sakrifikasyon işlemi için ötenazi anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Xylazine (10mg/kg- Rompun®, Bayer, Türkiye) ve Ketamin (90 mg/kg - Ketalar®, Eczacıbası, Türkiye) karışımı birlikte uygulanmıştır. Cerrahi sonrasında analjezi amacıyla 100 mg/kg Parasetamol içme sularına karıştırılmıştır. EMG değerlendirilmesi sırasında kas kontraksiyonu ölçüleceği için kas gevşetici uygulanmamıştır, yalnızca Ketamin uygulanmıştır.

3.2. Stromal Vasküler Fraksiyon Eldesi

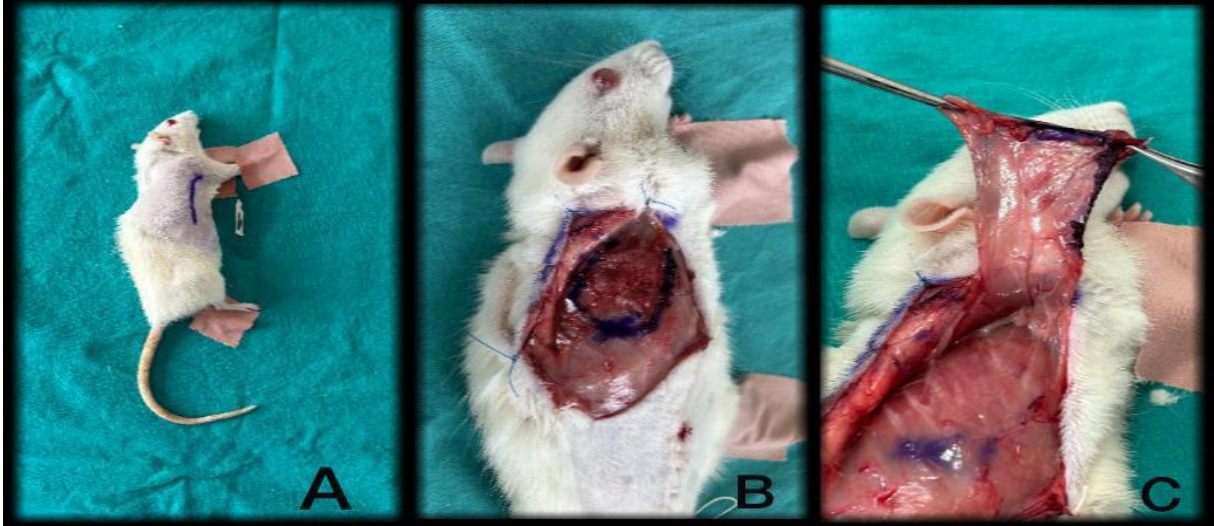
Stromal vasküler fraksiyon (SVF) hücreleri eldesi için 250-300 g arasında 7-9 aylık 10 adet dişi Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçan donörlerinden alınan 5 ml omentum yağ dokusu örneklerinden izole edilen yağ yastıkçıkları petri kabında; laminar flow kabini altında serum fizyolojik ilavesi ile eksize edildi. Küçültülmüş yağ dokusu parçaları MEM- α ortamında %1 (tip1 ve tip 4 kollajenaz) (NB4 Nordmark, Hamburg) ve %1 penisilin-streptomisin içeren bir sindirim ortamında hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. 37°C'de 50 dakika numunelerin enzimle muamelesinin ardından; solüsyona enzimi nötralize etmek için 2 cc %20 albumin ilave edildi. Solüsyonlar konik uçlu santrifüj tüpünde (400 g, 10 dakika) santrifüjlendi. Üst faz tamamen çekildi ve alttaki pelletin 150 mikrolitre insan trombosit lizatı (MILL CREEK Life Sciences PLTGold, Amerika) ile homojenize edilmesinin ardından 150 mikrolitre stromal vasküler fraksiyon göğüs ön duvarına getirilen latissimus dorsi kasına intramusküler enjeksiyona hazır hale getirildi.



ŞEKİL 6. A: Hayvana sırt üstü pozisyon verilmesi, B: Uygun vertikal insizyonla girilerek omentum yağ dokusuna ulaşılması, C: Omentum yağ dokusunun disseksiyonu ve uygun yağ miktarının elde edilmesi.

3.3 Cerrahi işlem

Bu çalışmada uygun anestezi sağlandıktan sonra sıçanların sağ sırt, sağ göğüs ön duvarı ve abdominal bölgeleri tıraş edildi. Cerrahi bölgeler Baticinol® (Alg, İstanbul) ile temizlendi ve sıçanlar operasyon tahtası üzerine önce sırt üstü pozisyonda yatırıldı. Abdominal orta hatta 3-4 cm'lik vertikal insizyonla girildikten sonra cilt ve cilt altı tabakalar ekarte edildi. Karın ön duvar rektus kasları yine orta hat vertikal insizyonla ayrıldıktan sonra batına ulaşıldı. Sıçanlardan alınan 5 ml omentum yağ dokusu örneklerinden Histoloji Anabilim Dalı tarafından 0.15 ml stromal vasküler fraksiyon elde edildi. Bu işlemler sonrasında latissimus dorsi kas flebinin hazırlanacağı tarafın aksillası yukarıya; kol abduksiyona gelecek şekilde sıçan yan yatırıldı. Cilt ve altındaki pannikulus karnosus kası tam kat kıvrımlı insizyonla aksilladan kalçaya doğru uzanarak geçildikten sonra sağ taraf latissimus dorsi kasına ulaşıldı. Tüm gruplarda 4x2.5 cm boyutlarında olacak şekilde latissimus dorsi kası nörovasküler bağlantısı intakt olarak sağ koltuk altında oluşturulan tünelden geçirilerek sağ göğüs ön duvarında önceden oluşturulan cebe adapte edildi. Stromal vasküler fraksiyon latissimus dorsi kası transpoze edildikten sonra homojen olarak intramusküler olarak uygulandı. Kas donör sahası ve göğüs ön duvarındaki insizyonlar karın ön duvarı ve cilt 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture P3165, Türkiye) ile suture edilerek onarıldı. Cerrahi sonrası 5 gün boyunca insizyon hatlarına günlük Baticinol® (Alg, İstanbul) sürülerek açık pansumanla takip edildi.



Şekil 7. A: Hayvana yan pozisyon verilmesi B: Eleve edilecek latissimus dorsi kasının alanının belirlenmesi C: Nörovasküler bağlantıları korunarak disseksiyonun proksimale doğru devam ettirilmesi.

3.4. Gruplar

Bu çalışma, her grupta 10 (n=10) sıçan olmak üzere 3 grup oluşturularak 30 sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Tüm gruplarda, kullanılan dikiş materyalleri ve cerrahi tekniği standart şekilde ve tek cerrah tarafından gerçekleştirildi.

Grup 1 (Sham grubu): Random seçilen 10 rat ile bu grup oluşturuldu. Latissimus dorsi kası nörovasküler bağlantısı intakt olacak şekilde sağ koltuk altında oluşturulan tünelden sağ göğüs ön duvarında önceden oluşturulan cebe ulaştırılarak adapte edildi. Kas donör sahası ve göğüs ön duvarındaki insizyonlar karın ön duvarı ve cilt 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture P3165, Türkiye) ile suture edilerek onarıldı.

Grup 2 (Standart Radyoterapi grubu): Random seçilen 10 rat ile bu grup oluşturuldu. Latissimus dorsi kası nörovasküler bağlantısı intakt olacak şekilde sağ koltuk altında

oluşturulan tünelden sağ göğüs ön duvarında önceden oluşturulan cebe ulaştırılarak adapte edildi. Kas donör sahası ve göğüs ön duvarındaki insizyonlar karın ön duvarı ve cilt 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture P3165, Türkiye) ile suture edilerek onarıldı. Operasyon sonrası 8. günde Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın yardımıyla sıçanlar sırtüstü pozisyonda yerleştirildikten sonra anestezi sonrası Ketamin (90 mg/kg - Ketalar®, Eczacıbası, Türkiye) planlama tomografi görüntüleri (Siemens Somatom Emotion Duo, Siemens G, Farch-heim, Germany) kullanılarak görüntüler oluşturuldu. Bu görüntüler Eclips tedavi planlama sistemine (Eclipse Planning System, version 8.9.21, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) aktararak üç boyutlu görüntüye dönüştürüldü ve doz hesaplamaları yapıldı. Cerrahi sırasında işaretlenen alanlara operasyon sonrası 10. günde, dozu cilt üzerinde homojenize edebilmek amacıyla 0.5 cm'lik doku eşdeğeri bolus cilt üzerine yerleştildikten sonra lineer hızlandırıcı cihazı ile (Siemens Primus Plus, Siemens Medical Solutions, CA, USA) 6 MeV elektron enerjisi kullanılarak tek fraksiyonda 20 Gy'lik eksternal radyoterapi uygulandı.

Grup 3 (Radyoterapi+Stromal Vasküler Fraksiyon Enjekte Edilmiş grubu): Random seçilen 10 rat ile bu grup oluşturuldu. Latissimus dorsi kası nörovasküler bağlantısı intakt olacak şekilde sağ koltuk altında oluşturulan tünelden sağ göğüs ön duvarında önceden oluşturulan cebe ulaştırılarak adapte edildi. Histoloji Anabilim Dalı tarafından elde edilen 0.15 ml stromal vasküler fraksiyon latissimus dorsi kası transpoze edildikten sonra homojen olarak intramusküler olarak uygulandı. Kas donör sahası ve göğüs ön duvarındaki insizyonlar karın ön duvarı ve cilt 4/0 propylene (Doğsan®, Polipropilen sentetik, emilmeyen, monofilaman suture P3165, Türkiye) ile suture edilerek onarıldı. Operasyon sonrası 8.günde Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın yardımıyla sıçanlar sırtüstü pozisyonda yerleştirildikten sonra anestezi sonrası Ketamin (90 mg/kg - Ketalar®,Eczacıbası, Türkiye) planlama tomografi

görüntüleri (Siemens Somatom Emotion Duo, Siemens G, Farchheim, Germany) kullanılarak görüntüler oluşturuldu. Bu görüntüler Eclipse tedavi planlama sistemine (Eclipse Planning System, version 8.9.21, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) aktararak üç boyutlu görüntülere dönüştürüldü ve doz hesaplamaları yapıldı. Cerrahi sırasında işaretlenen alanlara operasyon sonrası 10. günde, dozu cilt üzerinde homojenize edebilmek amacıyla 0.5 cm'lik doku eşdeğeri bolus cilt üzerine yerleştildikten sonra lineer hızlandırıcı cihazı ile (Siemens Primus Plus, Siemens Medical Solutions, CA, USA) 6 MeV elektron enerjisi kullanılarak tek fraksiyonda 20 Gy'lik eksternal radyoterapi uygulandı.



Şekil 8. Göğüs ön duvarına getirilen latissimus dorsi kasına homojen olarak intramusküler stromal vasküler fraksiyonun enjekte edilmesi.



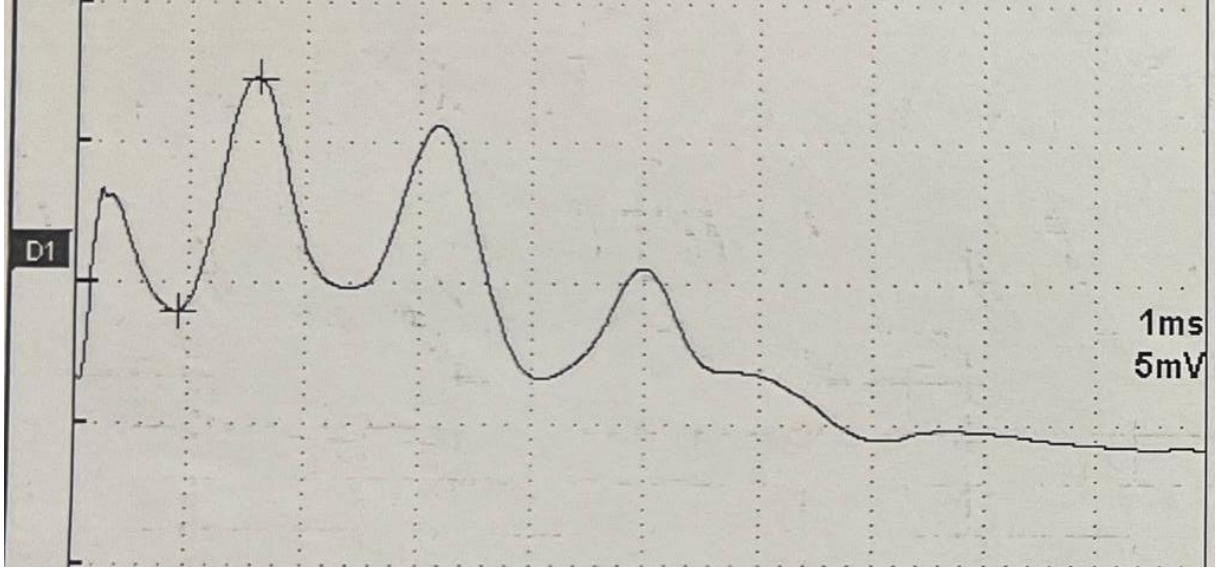
Şekil 9. Radyoterapi dijital planlama görüntüleri.

3.5. Latissimus dorsi kasının değerlendirilmesi

Latissimus dorsi kası radyoterapi işleminden 3 ay (90 gün) sonra EMG testi ve histopatolojik incelemelerle değerlendirilmiştir.

3.5.1. Elektromiyografi (EMG)

Elektrofizyolojik değerlendirme ve kayıt için konvansiyonel EMG cihazı (Synergy, Medelec, U.K.) kullanıldı. EMG değerlendirilmesi esnasında anestezi amacıyla kas gevşetici ilaçlar kullanılmadı. Sinir uyarımı için perkütan olarak aksiller bölgeye yerleştirilen ucu çengel şeklinde olan 2.5 mm aralıklı bir çift tungsten tel elektrot kullanıldı. Cerrahi olarak işaretlenen latissimus dorsi motor aksiyon potansiyelleri ölçümü için aktif iğne elektrot kas içine; topraklama hattı ise sıçanın kuyruk kısmına yerleştirildi. Sinir uyarımını takiben göğüs ön duvarına nörovasküler yapıları korunarak getirilen latissimus dorsi kasından iğne elektrotla elde edilen motor sinir potansiyeli amplitüdü, latans ölçüm değerleri hesaplandı ve istatistiksel olarak değerlendirildi.



Şekil 10. Latissimus dorsi kasından iğne elektrotla kayıtlanan motor sinir aksiyon potansiyeli örneği.

3.5.2. Histopatolojik inceleme

Histopatolojik değerlendirme için örnekler %10'luk nötral formalin solüsyonunda 24-48 saat tespit edildikten sonra makroskopik olarak kas dokudan örnekleme yapıldı. Dokular otomatik doku takip cihazında rutin doku takip işlemlerine alındı. Takip sonrasında doku gömme cihazında hazırlanan parafin bloklardan Hemotoksilen&Eozin , histokimyasal MassonTrikrom (MTK) ile immünhistokimyasal aktin ve desmin boyamalar için mikrotom ile 4-5 mikron (μm) kalınlığında kesitler alındı. Dako Artisan Link Pro tam otomatize histokimya cihazı ile MTK boyamaları uygulandı. İmmunhistokimyasal Smooth muscle actin (Klon 1A4) ve Desmin (Klon D33) boyaması için 30 dk EDTA inkübasyonu sonrasında Dako Omnis cihazında boyama prosedürü gerçekleştirildi. H&E, histokimyasal ve immünhistokimyasal boyalı lamalar ışık mikroskopunda Olympus BX 46 ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Mikroskopik incelemede kas dokuda inflamasyon yoğunluğu, fibrozis, atrofi, yağlı değişiklik 0-3 arasında; vaskülarizasyon 1-3 arasında skorlandı. Çizgili kas/düz kas oranı yüzdesel olarak değerlendirildi.

3.5.3. İstatistiksel Analiz

Verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (SD), ortanca (minimum-maximum) olarak verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin bağımsız iki grupta dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam ağırlıkları 250-300 g arasında 7-9 aylık 30 adet dişi Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Grup I'i göğüs ön duvarındaki cilt altı poşa nörovasküler bağlantısı korunarak transpoze edilen latissimus dorsi kasını içeren 10 sıçan, Grup II'yi göğüs ön duvarındaki cilt altı poşa nörovasküler bağlantısı korunarak transpoze edilen latissimus dorsiye 10 gün sonrasında radyoterapi verilen 10 sıçan, Grup III'ü göğüs ön duvarındaki cilt altı poşa nörovasküler bağlantısı korunarak transpoze edilen stromal vasküler fraksiyon enjekte edilmiş latissimus dorsiye 10 gün sonrasında radyoterapi verilen 10 sıçan oluşturmaktadır.

4. 1. Elektromyografik Değerlendirme (EMG)

Çalışmamızda materyal metot bölümünde anlatıldığı üzere 25-26 mA arasında akım verilerek latissimus dorsi kasından iğne elektrotla elde edilen motor sinir potansiyeli amplitüdü ve latans ölçüm değerleri değerlendirildi.

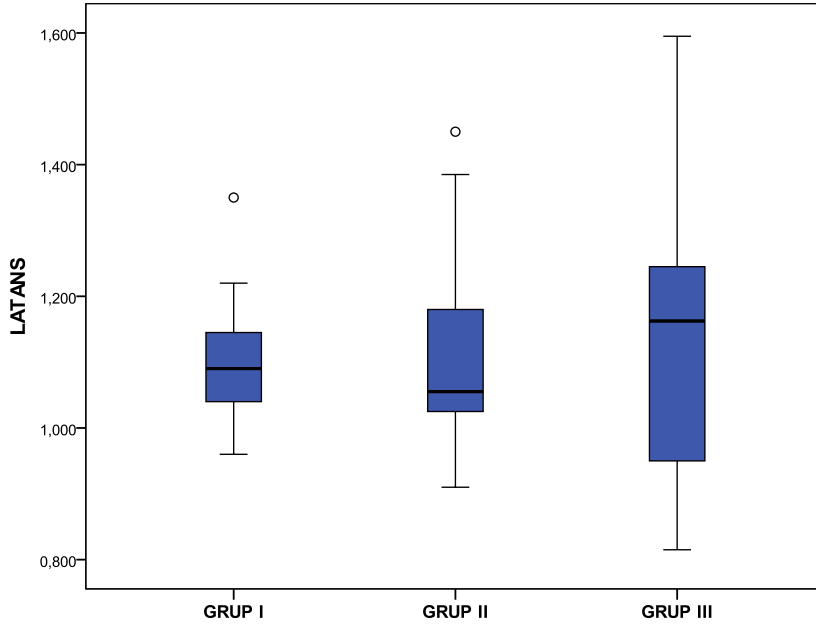
Çalışmaya alınan ratlara uygulanan greft ve işlemler sonrası EMG'de latans ve amplitüd değerlendirildi. Grup I ratlara ait latans ortanca değeri 1,09 (0,96-1,35), Grup II 1,05 (0,91-1,45), Grup III 1,08 (0,81-1,59) olarak belirlendi. Grup I ratlara ait amplitüd ortanca değeri 7,14

(2,49-11,55), Grup II 3,65 (2,12-16,20), Grup III 7,10 (2,60-22,96) olarak belirlendi (Tablo 1, Şekil 11, Şekil 12)

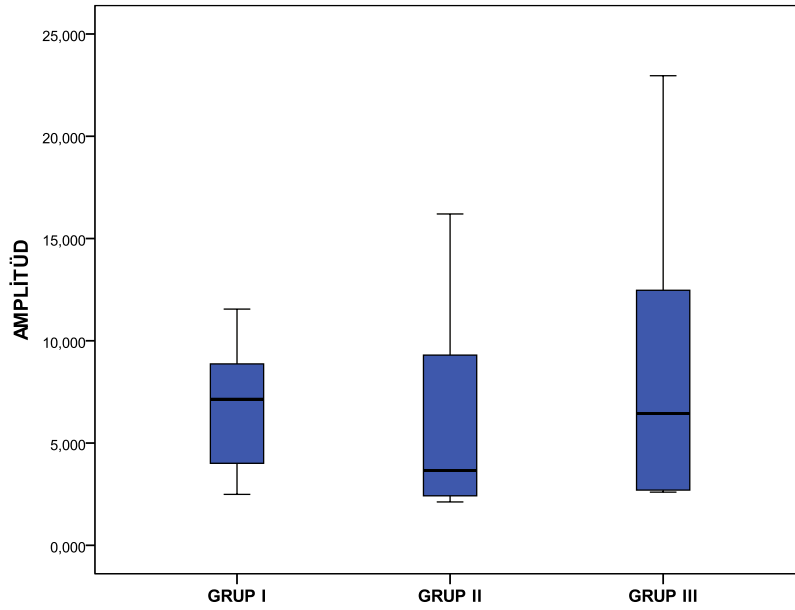
Tablo 1: Gruplar Arasında EMG Sonuçlarının Dağılımı

EMG Sonuçları	Tüm Ratlar (n=30)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)
	Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)
Latans (ms)	1,11±0,17 1,08 (0,81-1,59)	1,10±0,11 1,09 (0,96-1,35)	1,12±0,17 1,05 (0,91-1,45)	1,11±0,23 1,08 (0,81-1,59)
Amplitüd (mV)	7,27±5,05 6,29 (2,12-22,96)	6,88±3,20 7,14 (2,49-11,55)	5,92±4,85 3,65 (2,12-16,20)	9,02±6,55 7,10 (2,60-22,96)

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (minimum-maximum)



Şekil 11: Gruplar Arasında EMG Latans Sonuçlarının Dağılımı



Şekil 12: Gruplar Arasında EMG Amplitüd Sonuçlarının Dağılımı

EMG sonuçlarının Grup I ve Grup II arasında dağılımı istatistiksel olarak benzer tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Grup I ve Grup II Arasında EMG Sonuçlarının Dağılımı

EMG Sonuçları	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	p*
	Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)	
Latans (ms)	1,10±0,11 1,09 (0,96-1,35)	1,12±0,17 1,05 (0,91-1,45)	0,912
Amplitüd (mV)	6,88±3,20 7,14 (2,49-11,55)	5,92±4,85 3,65 (2,12-16,20)	0,315

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (minimum-maximum)

*: Mann Whitney U Testi

EMG verilerinin Grup I ve Grup III arasında dağılımı Tablo 3’de değerlendirildi. EMG sonuçlarının Grup I ve Grup III arasında dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 3: Grup I ve Grup III Arasında EMG Sonuçlarının Dağılımı

EMG Sonuçları	Grup I	Grup III	p*
	(n=10)	(n=10)	
	Mean±SD	Mean±SD	
Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	
Latans (ms)	1,10±0,11	1,11±0,23	0,796
	1,09 (0,96-1,35)	1,08 (0,81-1,59)	
Amplitüd (mV)	6,88±3,20	9,02±6,55	0,739
	7,14 (2,49-11,55)	7,10 (2,60-22,96)	

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (minimum-maximum)

*: Mann Whitney U Testi

EMG parametrelerinin Grup II ve Grup III arasında dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Grup II ve Grup III Arasında EMG Sonuçlarının Dağılımı

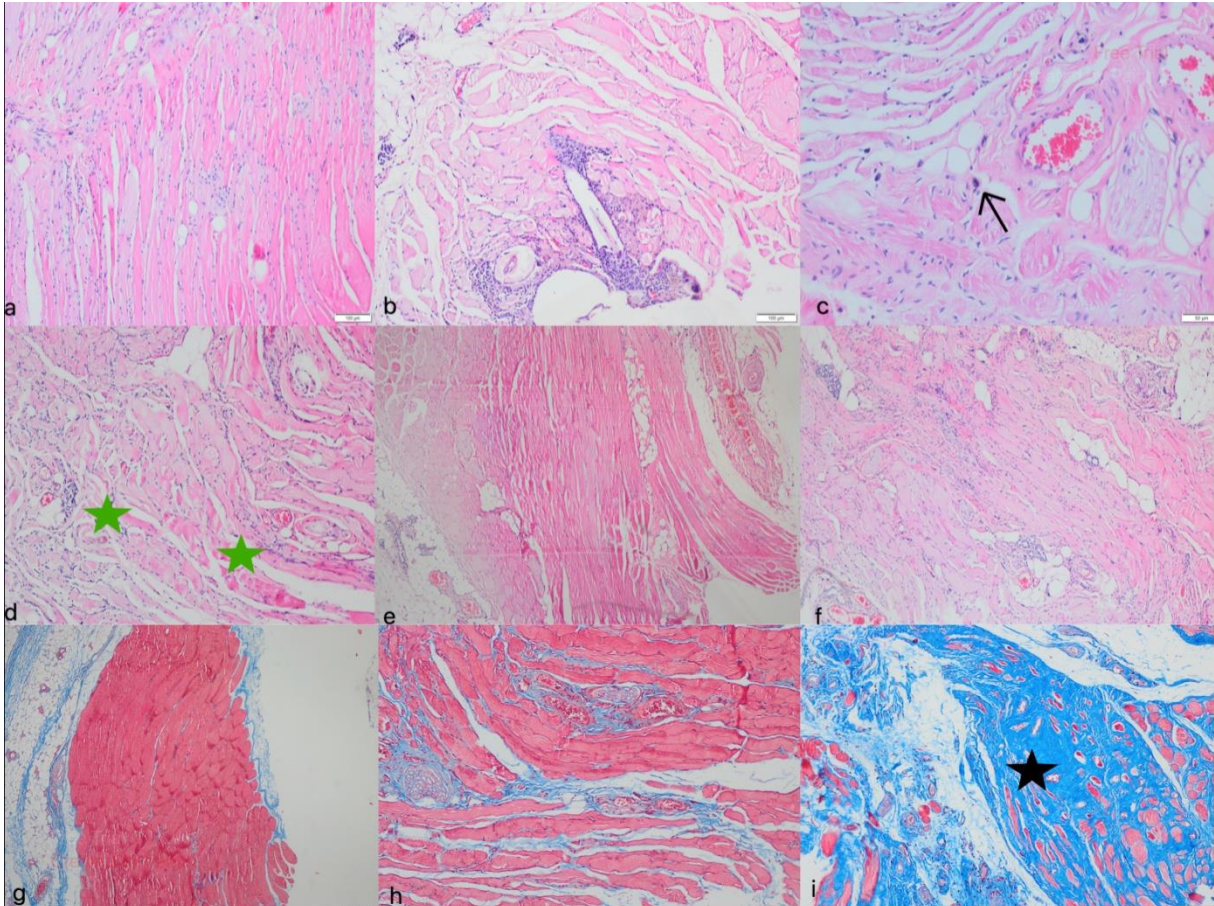
EMG Sonuçları	Grup II	Grup III	p*
	(n=10)	(n=10)	
	Mean±SD	Mean±SD	
Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	
Latans (ms)	1,12±0,17	1,11±0,23	0,796
	1,05 (0,91-1,45)	1,08 (0,81-1,59)	
Amplitüd (mV)	5,92±4,85	9,02±6,55	0,143
	3,65 (2,12-16,20)	7,10 (2,60-22,96)	

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (minimum-maximum)

*: Mann Whitney U Testi

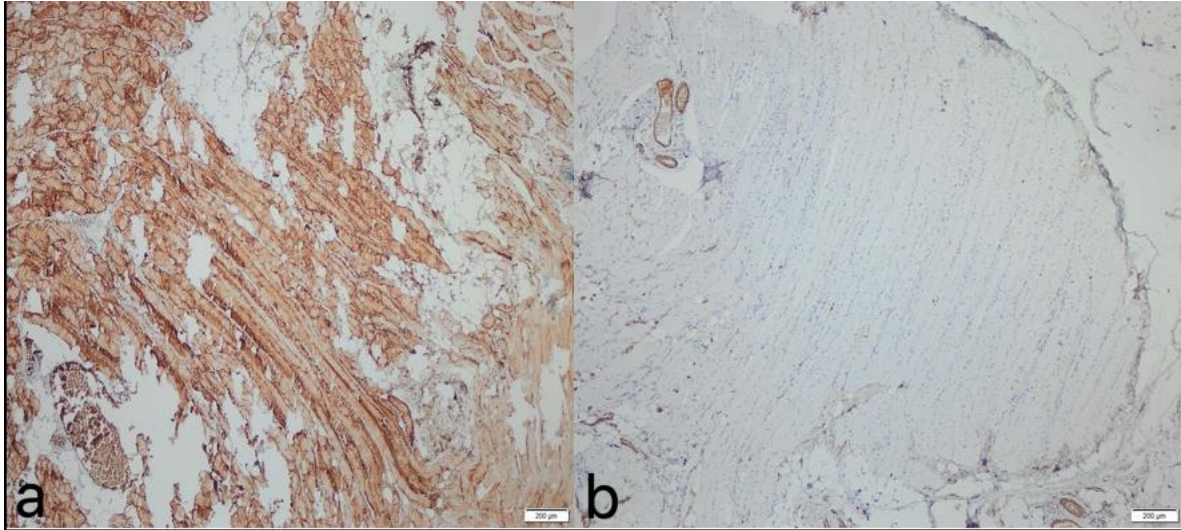
4.2. Işık Mikroskopisi ile Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için örnekler %10'luk nötral formalin solüsyonunda 24-48 saat tespit edildikten sonra makroskopik olarak kas dokudan örnekleme yapıldı. Takip sonrasında doku gömme cihazında hazırlanan parafin bloklardan Hemotoksilen&Eozin , histokimyasal MassonTrikrom (MTK) ile immünhistokimyasal aktin ve desmin boyamalar için mikrotom ile 4-5 mikron (μm) kalınlığında kesitler alındı. Dako Artisan Link Pro tam otomatize histokimya cihazı ile MTK boyamaları uygulandı. H&E, histokimyasal ve immünhistokimyasal boyalı lamalar ışık mikroskopunda Olympus BX 46 ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Mikroskopik incelemede kas dokuda inflamasyon yoğunluğu, fibrozis, atrofi, yağlı değişiklik 0-3 arasında; vaskülarizasyon 1-3 arasında skorlandı. Çizgili kas/düz kas oranı yüzdesel olarak değerlendirildi. Ratlara ait histopatolojik görüntüler ve açıklamaları Şekil 13, Şekil 14'de verilmiştir.



- a-** x100 H&E Kasta hafif inflamasyon
- b-** x100 H&E Kasta Yoğun inflamasyon
- c-** x200 H&E inflamasyon içerisinde mast hücresi (ok ile işaretli)
- d-** x100 H&E kas dokuda vaskülarizasyon (yıldız ile işaretli)
- e -** x40 H&E kas dokuda hafif derecede yağlı değişiklik
- f-** x40 H&E kas dokuda orta derecede yağlı değişiklik
- g-** x40 MTK fibrozis görülmeyen normal kas dokusu
- h-** x100 MTK kasta hafif fibrozis
- i-** x100 MTK kasta yoğun fibrozis ve atrofi (yıldız ile işaretli)

Şekil 13: Histopatolojik Görüntü-1



- a-** x40 DESMİN -kas dokuda desmin pozitifliği
- b -**x40 AKTİN -kas dokuda aktin negatifliği

Şekil 14: Histopatolojik Görüntü-2

Gruplar arasında histopatolojik bulguların dağılımı Tablo 5’de verildi. Tüm ratların atrofi skoru 1,00 (0,00-3,00) iken Grup I ratların 0,00 (0,00-3,00), Grup II ratların 1,00 (0,00-2,00), Grup III ratların 0,50 (0,00-1,00) olarak tespit edildi. Atrofi skorunun gruplar arasında dağılımı Şekil 15’de verildi.

Çalışmaya dahil edilen ratların vaskülarizasyon skoru 2,00 (1,00-3,00) iken Grup I ratların 1,00 (1,00-3,00), Grup II ratların 1,50 (1,00-3,00), Grup III ratların 2,00 (1,00-3,00) olarak kaydedildi. Vaskülarizasyon skorunun gruplar arasında dağılımı Şekil 16’da verildi.

Araştırma kapsamındaki ratların yağlı değişiklik skoru 1,00 (0,00-2,00) iken Grup I ratların 1,00 (0,00-2,00), Grup II ratların 1,00 (0,00-2,00), Grup III ratların 0,50 (0,00-2,00) olarak kaydedildi. Yağlı değişiklik skorunun gruplar arasında dağılımı Şekil 17’de sunuldu.

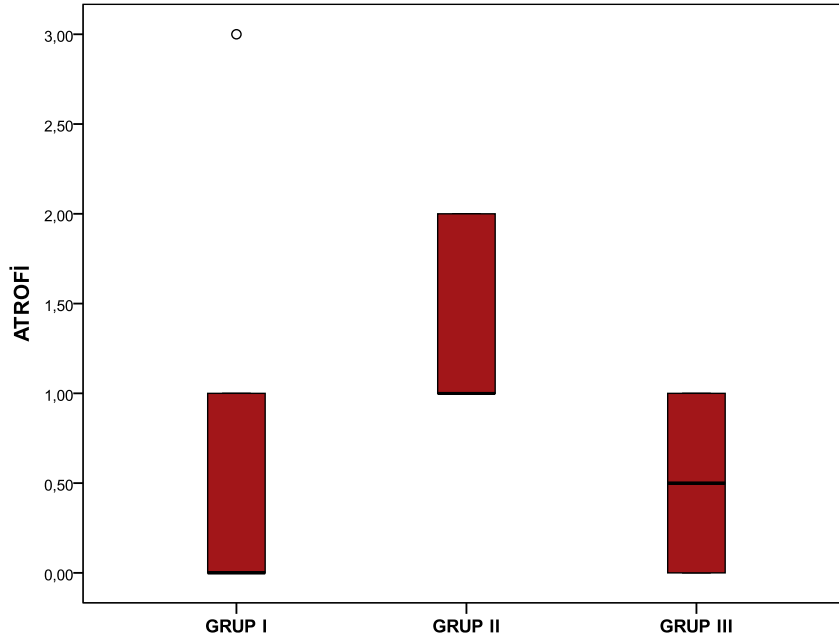
Histopatolojik bulgulardan inflamasyon skoru tüm ratlarda ve 1,00 (0,00-2,00) iken Grup I ratların 1,00 (0,00-2,00), Grup II ratların 1,50 (0,00-2,00), Grup III ratların 1,00 (0,00-2,00) olarak kaydedildi. İnflamasyon skorunun gruplar arasında dağılımı Şekil 18’de sunuldu.

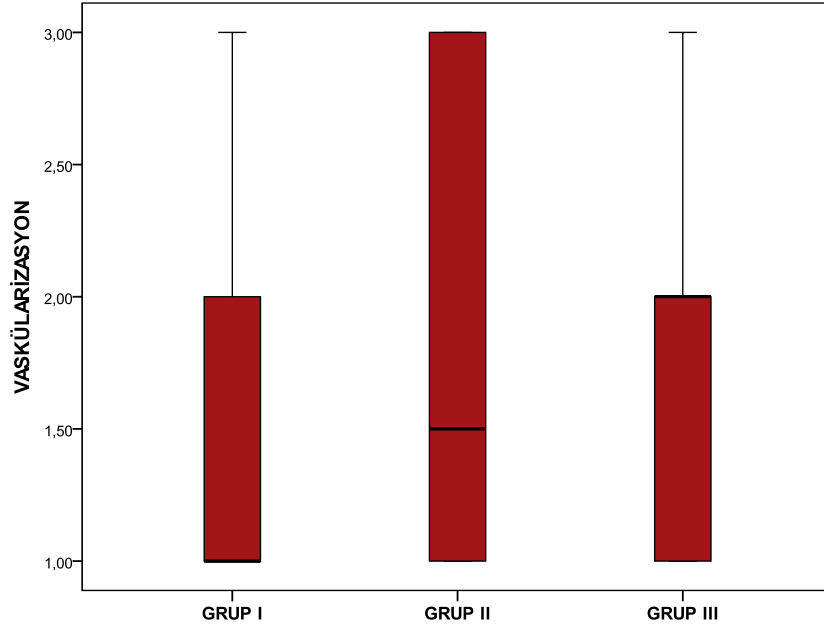
Histopatolojik bulgulardan fibrozis skoru tüm ratlarda 1,00 (0,00-3,00), Grup I ratlarda 0,50 (0,00-3,00), Grup II ratlarda 2,00 (1,00-3,00), Grup III ratlarda 1,00 (0,00-2,00) olarak belirlendi. Fibrozis skorunun gruplar arasında dağılımı Şekil 19’da verildi.

Çalışmaya dahil edilen ratların histopatolojik bulgularının hiç birinde nekroz ve düz kas tespit edilmedi.

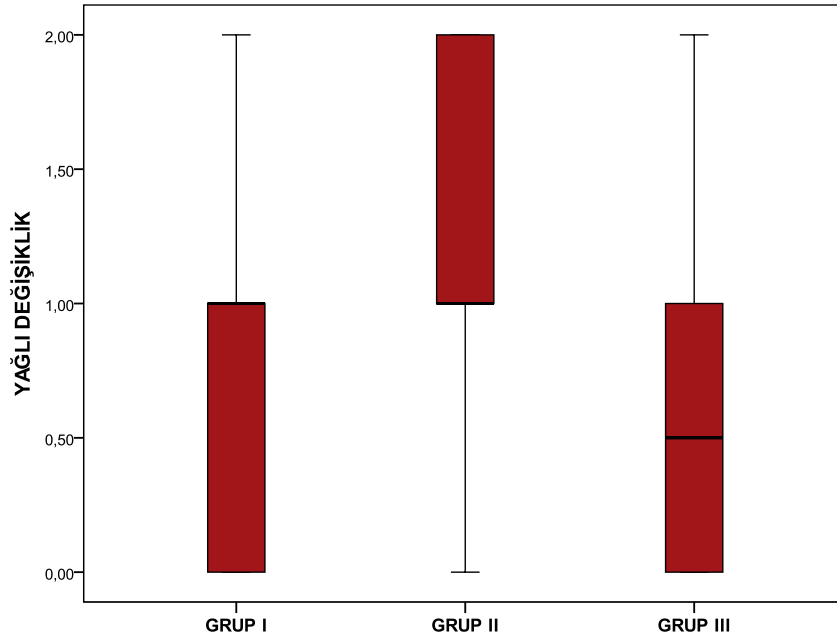
Tablo 5: Gruplar Arasında Histopatolojik Bulguların Dağılımı

Histopatolojik Bulgular	Tüm Ratlar (n=30)	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)
	Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)
Atrofi	0,83±0,79 1,00 (0,00- 3,00)	0,60±0,96 0,00 (0,00- 3,00)	1,40±0,51 1,00 (0,00- 2,00)	0,50±0,52 0,50 (0,00- 1,00)
Vaskülarizasyon	1,76±0,81 2,00 (1,00- 3,00)	1,60±0,84 1,00 (1,00- 3,00)	1,80±0,91 1,50 (1,00- 3,00)	1,90±0,73 2,00 (1,00- 3,00)
Yağlı Değişiklik	0,86±0,73 1,00 (0,00- 2,00)	0,80±0,63 1,00 (0,00- 2,00)	1,10±0,73 1,00 (0,00- 2,00)	0,70±0,82 0,50 (0,00- 2,00)
İnflamasyon	1,00±0,83 1,00 (0,00- 2,00)	0,90±0,87 1,00(0,00- 2,00)	1,30±0,82 1,50 (0,00- 2,00)	0,80±0,78 1,00 (0,00- 2,00)
Fibrozis	1,26±1,01 1,00 (0,00- 3,00)	0,80±1,03 0,50 (0,00- 3,00)	2,00±0,81 2,00 (1,00- 3,00)	1,00±0,81 1,00 (0,00- 2,00)
Nekroz	0,00	0,00	0,00	0,00
Çizgili Kas (%)	100,00	100,00	100,00	100,00
Düz Kas (%)	0,00	0,00	0,00	0,00

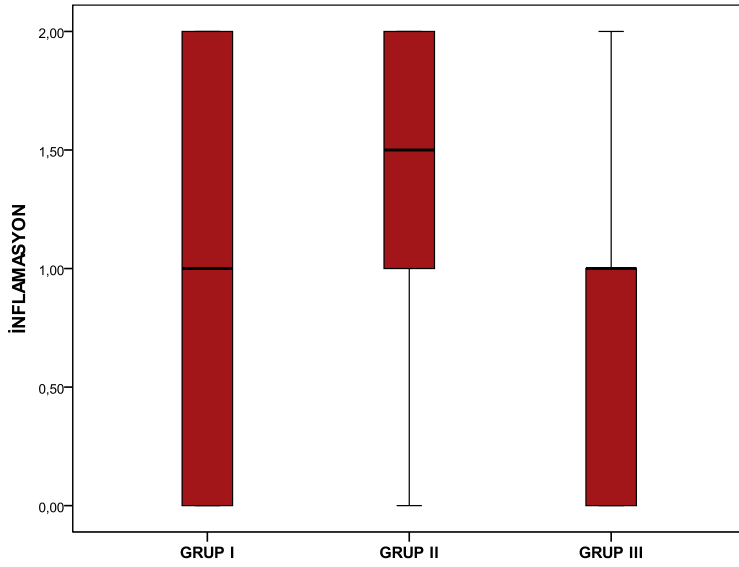
**Şekil 15:** Gruplar Arasında Atrofi Sonuçlarının Dağılımı



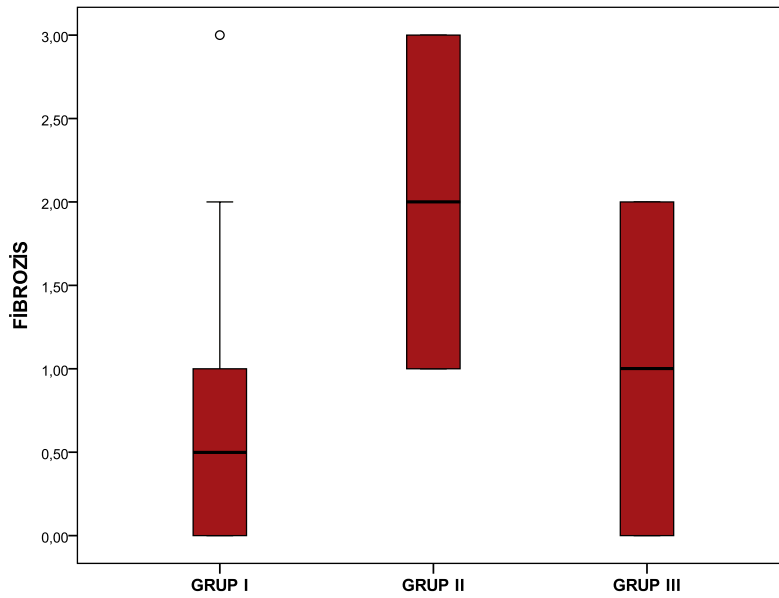
Şekil 16: Gruplar Arasında Vaskularizasyon Sonuçlarının Dağılımı



Şekil 17: Gruplar Arasında Yağlı Değişiklik Sonuçlarının Dağılımı



Şekil 18: Gruplar Arasında İnflamasyon Sonuçlarının Dağılımı



Şekil 19: Gruplar Arasında Fibrozis Sonuçlarının Dağılımı

Histopatolojik bulguların Grup I ve Grup II arasında dağılımı Tablo 6'da karşılaştırıldı. Atrofi ve fibrozis derecesi Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p=0,019$; $p=0,015$). Grup I ve Grup II arasında vaskülarizasyon, yağlı değişiklik, inflamasyon verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 6: Grup I ve Grup II Arasında Histopatolojik Sonuçların Dağılımı

Histopatolojik Bulgular	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	p*
	Mean±SD Median (min- max)	Mean±SD Median (min- max)	
Atrofi	0,60±0,96 0,00 (0,00-3,00)	1,40±0,51 1,00 (0,00-2,00)	0,019
Vaskülarizasyon	1,60±0,84 1,00 (1,00-3,00)	1,80±0,91 1,50 (1,00-3,00)	0,684
Yağlı Değişiklik	0,80±0,63 1,00 (0,00-2,00)	1,10±0,73 1,00 (0,00-2,00)	0,393
İnflamasyon	0,90±0,87 1,00(0,00-2,00)	1,30±0,82 1,50 (0,00-2,00)	0,353
Fibrozis	0,80±1,03 0,50 (0,00-3,00)	2,00±0,81 2,00 (1,00-3,00)	0,015

*: Mann Whitney U Testi

Histopatolojik bulguların Grup I ve Grup III arasında dağılımı istatistiksel olarak benzer tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Grup I ve Grup III Arasında Histopatolojik Sonuçların Dağılımı

Histopatolojik Bulgular	Grup I (n=10)	Grup III (n=10)	p*
	Mean±SD Median (min- max)	Mean±SD Median (min- max)	
Atrofi	0,60±0,96 0,00 (0,00-3,00)	0,50±0,52 0,50 (0,00-1,00)	0,853
Vaskülarizasyon	1,60±0,84 1,00 (1,00-3,00)	1,90±0,73 2,00 (1,00-3,00)	0,393
Yağlı Değişiklik	0,80±0,63 1,00 (0,00-2,00)	0,70±0,82 0,50 (0,00-2,00)	0,684
İnflamasyon	0,90±0,87 1,00(0,00-2,00)	0,80±0,78 1,00 (0,00-2,00)	0,853
Fibrozis	0,80±1,03 0,50 (0,00-3,00)	1,00±0,81 1,00 (0,00-2,00)	0,529

*: Mann Whitney U Testi

Histopatolojik bulguların Grup II ve Grup III arasında dağılımı Tablo 8'de karşılaştırıldı. Atrofi ve fibrozis derecesi Grup III'te Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p=0,007$; $p=0,029$). Grup II ve Grup III arasında

atrofi, vaskülarizasyon, yağlı değişiklik, inflamasyon verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 8: Grup II ve Grup III Arasında Histopatolojik Sonuçların Dağılımı

Histopatolojik Bulgular	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	p*
	Mean±SD Median (min- max)	Mean±SD Median (min- max)	
Atrofi	1,40±0,51 1,00 (0,00-2,00)	0,50±0,52 0,50 (0,00-1,00)	0,007
Vaskülarizasyon	1,80±0,91 1,50 (1,00-3,00)	1,90±0,73 2,00 (1,00-3,00)	0,739
Yağlı Değişiklik	1,10±0,73 1,00 (0,00-2,00)	0,70±0,82 0,50 (0,00-2,00)	0,280
İnflamasyon	1,30±0,82 1,50 (0,00-2,00)	0,80±0,78 1,00 (0,00-2,00)	0,218
Fibrozis	2,00±0,81 2,00 (1,00-3,00)	1,00±0,81 1,00 (0,00-2,00)	0,029

*: Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Göğüs duvarı kalp, akciğer ve mediasteni korumaktadır. Bu görevine ek olarak bulundurduğu solunum kasları sayesinde negatif intratorasik basıncı sağlamaktadır. Göğüs duvarı defektleri yumuşak doku, iskelet yapı veya her ikisini de içerebilir. Bu bölgede cilt ve cilt altını geçerek toraks içi boşluğa kadar uzanabilen tam kat defektler meydana gelebilmektedir. Bu defektlerin etiolojisinde travma, osteoradyonekroz, neoplastik, enfeksiyöz gibi karmaşık ve tedavi edilmesi güç olabilen süreçler oynamaktadır. [265]

Göğüs duvarı rekonstrüksiyonu uzun yıllardan beri plastik cerrahlar açısından çeşitli zorluklar içeren süreçlerden biri olmuştur. Daha öncesinde de belirtildiği gibi göğüs duvarı rekonstrüksiyonu genel olarak travma, enfeksiyon, radyasyon hasarı, tümoral rezeksiyon gibi

süreçlerin sonucunda oluşan defektlerin kapatılmasını içermektedir. [265] Bu defektlerin rekonstrüksiyonunda etiyojinin belirlenmesinin ardından multidisipliner yaklaşımla rekonstrüksiyona başlanmalıdır. Göğüs duvarı rekonstrüksiyonu göğüs duvarı stabilitesinin sağlanması ve kanlanması iyi olan yumuşak dokuyla defektin kapatılması olmak üzere iki ana komponentten oluşmaktadır. [266] Bunların dışında akciğer herniasyonunun, paradoksal göğüs hareketlerinin, arka göğüs duvarı rezeksiyonlarında skapulanın defekt tarafına hareketinin engellenmesi; mediastinal yapıların ve göğüs şeklinin korunması gibi komponentler de göğüs duvarı rekonstrüksiyonunun bir parçasıdır. [267]

Göğüs ön duvarı rekonstrüksiyonu endikasyonu vakaya spesifik olarak belirlenmelidir. Ön veya lateral göğüs duvarındaki 5 cm'den daha büyük defektlerde ya da 3 veya daha fazla kaburgayı içeren defektlerde iskelet rekonstrüksiyonu önerilmektedir. Skapula ve torasik vertebraların stabilizasyonundan ötürü arka göğüs duvarı rekonstrüksiyonlarında ve radyasyonun göğüs kompliyansını azaltıcı etkisinden ötürü öncesinde radyoterapi almış göğüs duvarı rekonstrüksiyonlarında iskelet rekonstrüksiyonu önerilmemektedir. [266][268][269][270][271][272][273] Göğüs duvarının stabilitesinin sağlanması için kullanılan otolog kaburga veya fasya greftlerinin popülaritesi sentetik yama malzemelerinin gelişmesiyle azalmıştır. [274] Sentetik veya biyoprostetik yama malzemelerinin iskelet defektinin onarımı için kullanılmasıyla yarı sertlikte bir göğüs duvarı rekonstrüksiyonu gerçekleştirilmiş olur. [266] Bazı yazarlar polimetilmetakrilat veya poliprolen yama malzemeleriyle daha sert fiksasyon elde edildiğini belirtmektedir. [275] İdeal yama materyalinin doku büyümesine izin veren, kolay işlenebilir, tümör relapsının görülmesini engellemeyecek şekilde radyolüsen ve göğüs paradoksal hareketini azaltacak sertlikte olması gerektiğini vurgulayan yazarlar da bulunmaktadır. [276] Göğüs duvarındaki defekt alanının radyasyona uğramış olması veya kontamine olması yama malzeme seçiminde önem arz etmektedir. [277] Biyoprostetik yama malzemelerinin birçok çalışmada doku büyümesine izin verdiği ve revaskülarize olduğunun

keşfedilmesiyle;kontamine ve komplikasyonu yüksek riskli defektlerde kullanımını önerilmiştir. [278] Biyoprostetik yama malzemelerinin yüksek maliyetli olması temel kısıtlayıcı özelliklerinden biridir. [266] Bu malzemelerin uzun dönem stabilitesinin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Son zamanlarda göğüs duvarı rekonstrüksiyonu için titanyum plak sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. Titanyum plak sistemleri ile göğüs rekonstrüksiyonunun pnömoni insidansını azalttığı, pulmoner fonksiyonu iyileştirdiği ve iyileşme sürecini hızlandırarak normal yaşama dönüş hızını artırdığını belirten çalışmalar mevcuttur. [279] Titanyum plak sistemleri plevra rekonstrüksiyonu ve toraks içi negatif basıncın sağlanması amacıyla sentetik veya biyolojik yama malzemeleri ile kombine edilmelidir. [280][281] Titanyum plak sistemlerinin ve yama malzemelerinin üstü kanlanması iyi olan yumuşak doku ile örtülmelidir. [282]

Göğüs ön duvarı rekonstrüksiyonu için birçok flep seçeneği bulunmaktadır. Pectoralis majör kas flebi torakoakromiyal pedikülden kan desteği olarak alt sternum defektleri hariç göğüs ön duvarı rekonstrüksiyonunda kullanışlı bir flep seçeneğidir. [283] Pectoralis majör flebi alt sternum defektlerinin örtülmesi için sekonder segmental pediküllerin kan desteğiyle daha az güvenilir bir şekilde reverse flep olarak kullanılabilir. [266] Rektus abdominis flebi daha çok vertikal olacak şekilde transvers veya vertikal cilt adası ile muskulokutan şekilde tasarlanabilmektedir. [284] Göğüs ön duvarı rekonstrüksiyonunda ise daha çok kas flebi şeklinde kullanılmaktadır. [266] Rektus abdominis flebi internal mammarian arterin kullanılması sonrasında alt interkostal veya muskulofrenik arteryel sistem kullanılarak da eleve edilebilir. [285] Göğüs rekonstrüksiyonunda kullanılabilen bir başka flep seçeneği omental fleptir. Omental flep geniş göğüs rezeksiyonlarının, yama ile onarımı sağlanmış göğüs duvarı defektlerinin ve sternum bölgesindeki derin ve geniş yaraların örtülmesinde kullanılmaktadır. [286][287] Bu flebin epigastrik veya diyafragmatik herni ,ileus ,bağırsak obstrüksiyonu, batin içi visseral organların yaralanması gibi komplikasyonları içeren önemli dezavantajları

bulunmaktadır. bulunmaktadır. [288] Derin epigastrik ya da interkostal arterlerin perforatörlerinden kanlanan; üst abdomen veya alt göğüs bölgesinden tasarlanan pediküllü flepler de göğüs duvarı rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır. [289] Çalışmamızda kullandığımız latissimus dorsi kas flebi değerlendirildiğinde ön, yan, arka göğüs duvarına geniş cilt adası ile güvenilirlikle transpoze edilebildiği; cilt adasının 8-10 cm'den daha büyük olduğu durumlarda donör sahanın cilt grefti ile kapatılması gerektiğini belirtebiliriz. [274][266] Latissimus dorsi kas flebi kolay, hızlı disseke edilebilmesi; subskapular arteryel sistem kökenli güvenilir olması; uzun ve geniş pediküle sahip olması sebebiyle göğüs duvarı rekonstrüksiyonunda kendine önemli bir yer edinmiştir. [290] Serratus kası ise daha çok latissimus dorsi kası ile kombine edilerek geniş ölü boşlukların kapatılması için kullanılmaktadır. [274]

Göğüs duvarı rekonstrüksiyonu sonrasında hastalara adjuvan olarak radyoterapi uygulanabileceği göz önünde bulundurularak planlama yapılmalıdır. Uygulanan adjuvan radyoterapinin birçok geniş endikasyona sahip olması nedeniyle radyoterapiye bağlı yan etkilerle sıklıkla karşılaşmaktadır. Akut dönemde ağrı, kaşıntı, ciltte eritem, inflamasyon, deskuamasyon, ülser gibi; kronik dönemde ise telenjiektazi, kaslarda fibrozis gibi değişiklikler meydana gelmektedir. [291][292] Mediasten içi yapılardan akciğerde radyasyon pnömonisi, akciğer fibrozisi; kalpte ise akut perikardit, perikardiyal effüzyon, restriktif perikardit, myokardiyal fibrozis gibi bu bölgeye verilen radyoterapinin çok ciddi yan etkileri olabilmektedir. [293][294][295][296] Post-operatif dönemde göğüs ön duvarına verilen radyoterapiden ötürü bu bölgenin rekonstrüksiyonunda kullanılan yumuşak dokulara ait komplikasyonlar da meydana gelebilmektedir. Parsiyel veya total flep kaybı, yağ nekrozu, volüm kaybı, kontraktür, fibrozis bu komplikasyonlara örnek olarak gösterilebilir. [297]

Radyoterapinin olumsuz etkilerini gidermek adına belirlenmiş kesin bir tedavi modalitesi bulunmamaktadır. Radyoterapinin tümör hücrelerine temel olarak DNA hasarı ile etki ettiği bilinmektedir. [253] Radyoterapinin tümör dışı dokulara da etkisine bağlı olarak akut ve kronik hasarlar meydana gelmektedir. [261] Son zamanlarda radyoterapinin olumsuz etkilerini gidermek adında otolog yağ dokunun kullanılabilirliği fikri kuvvetlenmiştir. Bu fikrin temelinde yapılan insan ve hayvan çalışmalarında otolog yağ enjeksiyonunun yağ doku kalitesini artırdığı belirtilmiştir. [298] Yağ dokunun adiposit ,preadiposit, fibroblast, düz kas, hücrelerinin dışında özellikle stromal vasküler fraksiyonun içerdiği mezenkimal kök hücreleri sayesinde apoptozu inhibe ettiği, anjiyogenezi ve rejenerasyonu uyardığı vurgulanmıştır. [299] [300][301][302][303] Bunlara ilave olarak bu kök hücrelerin dermal fibroblast ve keratinositleri anti-oksidan enzimleri salınması amacıyla uyararak ; süperoksit-dismutazın alt tiplerini sekrete ederek serbest oksijen radikallerinin ortamdaki hasarını azaltmaktadır. [304] Sonuç olarak yağ greftinden elde edilen özellikle stromal vasküler fraksiyonda bulunan mezenkimal kök hücrelerin yara iyileşmesini, epitelizasyonu, kollajen üretimini, büyüme hormonlarının salınımını, cilt kalitesini artırdığı sonucuna varılmıştır. [302][303][305][306] Bazı çalışmalarda yağ dokudan elde edilen kök hücrelerin hipoksik ortam koşullarında proliferasyon kapasitelerinin daha fazla olduğu ve radyasyonun yarattığı hipoksik, hiposellüler ve hipovasküler çevrede bu kök hücrelerin daha aktif olabilecekleri fikri desteklenmiştir. [306][307][308][309]

Çalışmamızda sıçanların omentum yağ dokuları kullanılarak elde edilen mezenkimal kök hücreden zengin stromal vasküler fraksiyon nörovasküler pedikülü korunmuş olarak göğüs ön duvarına getirilen latissimus dorsi kasına homojenize olarak enjekte edildi. Sıçanların yara iyileşmesinin tamamlanması adına operasyon sonrası 10. günde Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı tarafından cerrahi sırasında işaretlenen alanlara tek fraksiyonda 20 Gy'lik eksternal radyoterapi uygulandı. Literatürde sıçanların göğüs duvarı bölgesine radyoterapi

verilmesini içeren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda radyoterapinin farklı fraksiyonlarda verildiğine rastlamak mümkündür. Sıçanlarda radyasyonun protez çevresinde indüklediği fibrozisi konu alan çalışmada toplam 23.25 Gy radyasyon her bir fraksiyon 7.75 Gy olacak şekilde 3 fraksiyonda verilmiştir. [310] ACE (anjyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörünün protez çevresinde radyasyonun indüklediği fibrozis üzerinde etkinliğinin araştırıldığı çalışmada sıçanlara eksternal olarak 21.5 Gy tek fraksiyonda radyoterapi uygulanmıştır. [311] Sıçanlarda allodermin protez çevresinde radyasyonun indüklediği fibrozis üzerinde etkinliğinin araştırıldığı çalışmada eksternal olarak 21.5 Gy tek fraksiyonda uygulanmıştır. [312] Atorvastatinin radyasyonun indüklediği kardiyak fibrozis üzerinde etkinliğinin araştırıldığı çalışmada sıçanlara 21 Gy radyoterapi eksternal olarak her bir fraksiyon 3 Gy olacak şekilde 7 fraksiyonda uygulanmıştır. [313] Sıçan meme kanseri modelinde radyofrekans ve radyoterapinin beraber etkinliğinin araştırıldığı çalışmada 20 Gy radyoterapi ve radyofrekansın beraber kullanımı uzun sağ kalımla ilişkilendirilmiştir. [314] Çalışmamızda radyasyonun bu bölgeye transpoze edilen latissimus dorsi kası üzerinde yarattığı değişikliklerin maksimum bir şekilde değerlendirilmesi ve sıçanların geçirdiği anestezi sürecinin minimuma indirgenmesi adına 20 Gy'lik eksternal radyasyon tek fraksiyonda verilmiştir.

Sıçanlarda radyasyonun ileri dönem etkilerini gözlemlemek adına birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda 6, 12, 24. hafta ve 12. aylarda radyasyonun ileri dönem etkileri değerlendirilmiştir. [315][311][316][310] Bu çalışmaların ve kemirgenlerin metabolik hızlarının insanlardan dört ile altı kat daha yüksek olduğu bilgisinin ışığında cerrahi işlemleri takip eden 3.ayda sıçanlar sakrifiye edildi. [315] Her üç grubun transpoze edilen latissimus dorsi kasları önce EMG testi ile amplitüd, latans değerleri açısından karşılaştırıldı ve arkasından sakrifiye edilerek alınan örnekler histopatolojik olarak değerlendirildi. EMG sonuçlarına bakıldığında amplitüd ve latans değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı

bir fark saptanamadı. Latissimus dorsi kasının nörovasküler bağlantısı korunacak şekilde transpoze edilmesi her üç grubun latans değerleri arasında; motor aksiyon potansiyellerinin amplitüd ortalamalarının Grup III'te Grup II'ye göre yüksek olmasına rağmen hayvan sayısının düşük olması bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark sağlanamamasının sebepleri olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca aksiller bölgeden perkütan olarak sinir uyarımının gerçekleştirilmiş olması latans ve motor aksiyon potansiyelleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark sağlanamamasının bir diğer sebebi olabileceğini belirtebiliriz.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede atrofi ve fibrozis derecesi radyoterapinin latissimus dorsi kası üzerinde oluşturduğu etkiye bağlı olarak Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi. Grup III ile Grup II'nin histopatolojik karşılaştırmasında atrofi ve fibrozis derecesi stromal vasküler enjekte edilmiş Grup III'te Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi. Grup III'te Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yağlı değişiklik, inflamasyon skorunun daha düşük, vaskülarizasyon skorunun daha yüksek olması sonucunun; Grup II'nin Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yağlı değişiklik, inflamasyon ve vaskülarizasyon skorunun daha yüksek olmasının yapılacak daha geniş serili çalışmalarla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir. Grup III'ün Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da inflamasyon ve yağlı değişiklik skorunun daha düşük, vaskülarizasyon skorunun daha yüksek çıkması; mezenkimal kök hücrelerin anti-inflamatuvar ve yara iyileşmesini, epitelizasyonu indükleyen sitokinlerin salınımını uyaran özelliğiyle ilişkilendirilebilir. [132]

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada deneysel model üzerinde stromal vasküler fraksiyon enjekte edilen latissimus dorsi kasının radyoterapinin oluşturduğu atrofi ve fibrozis histopatolojik

parametreleri açısından etkinliğinin arttığını gösterdik. Göğüs ön duvarı yumuşak doku rekonstrüksiyonunda stromal vasküler fraksiyon klinik uygulanmasının radyoterapinin oluşturabileceği yan etkilerin azaltılması üzerine olumlu katkıları ileri araştırmalarla desteklenebilir.

7.KAYNAKLAR

- [1] G. Althubaiti and C. E. Butler, “Abdominal wall and chest wall reconstruction,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 133, no. 5, 2014, doi: 10.1097/PRS.0000000000000086.
- [2] K. Knobloch, C. Herold, and P. M. Vogt, “[Free latissimus dorsi flap transfer for reconstruction of soft tissue defects of the lower extremity],” *Oper Orthop Traumatol*, vol. 24, no. 2, pp. 122–130, Apr. 2012, doi: 10.1007/S00064-011-0094-Y.
- [3] Arnold PG, Pairolero PC. Chest-wall reconstruction: an account of 500 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg*. 1996;98(5):804-810. doi:10.1097/00006534-199610000-00008
- [4] Majeed H, Gupta V. Adverse Effects Of Radiation Therapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 14, 2022.
- [5] D. Yu *et al.*, “Transplantation of the Stromal Vascular Fraction (SVF) Mitigates Severe Radiation-Induced Skin Injury,” *Radiat Res*, vol. 196, no. 3, pp. 250–260, Sep. 2021, doi: 10.1667/RADE-20-00156.1.
- [6] Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2011;20(1):5-14. doi:10.3727/096368910X
- [7] M. Isakson, C. De Blacam, D. Whelan, A. McArdle, and A. J. P. Clover, “Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Current Evidence and Future Potential,” *Stem Cells Int*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/831095.

- [8] É. Mezey, “Human Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Immune Regulation and Therapy,” *Stem Cells Transl Med*, vol. 11, no. 2, p. 114, Feb. 2022, doi: 10.1093/STCLTM/SZAB020.
- [9] S. Han, H. M. Sun, K. C. Hwang, and S. W. Kim, “Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells: Update on Clinical Utility and Efficacy,” *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, vol. 25, no. 2, pp. 145–152, 2015, doi: 10.1615/CRITREVEUKARYOTGENEEXPR.2015013057.
- [10] G. J. Hausman and M. V. Dodson, “Stromal Vascular Cells and Adipogenesis: Cells within Adipose Depots Regulate Adipogenesis,” *J Genomics*, vol. 1, p. 56, Nov. 2013, doi: 10.7150/JGEN.3813.
- [11] J. M. Economides and D. H. Song, “Latissimus Dorsi and Immediate Fat Transfer (LIFT) for Complete Autologous Breast Reconstruction,” *Plast Reconstr Surg Glob Open*, vol. 6, no. 1, 2018, doi: 10.1097/GOX.0000000000001656.
- [12] Deramo P, Rose J. Flaps, Muscle And Musculocutaneous. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 5, 2022.
- [13] Hallock GG. The complete classification of flaps. *Microsurgery*. 2004;24(3):157-161. doi:10.1002/micr.20035
- [14] Saber AY, Hohman MH, Dreyer MA. Basic Flap Design. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 29, 2022.
- [15] J. J. Pribaz and L. Guo, “Flap Prefabrication and Prelamination in Head and Neck Reconstruction,” *Semin Plast Surg*, vol. 17, no. 04, pp. 351–362, 2003, doi: 10.1055/S-2004-817707.
- [16] M. S. Wagh and V. Dixit, “Tissue expansion: Concepts, techniques and unfavourable results,” *Indian J Plast Surg*, vol. 46, no. 2, p. 333, 2013, doi: 10.4103/0970-0358.118612.
- [17] G. G. Hallock, “The complete nomenclature for combined perforator flaps,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 127, no. 4, pp. 1720–1729, Apr. 2011, doi: 10.1097/PRS.0B013E31820A662B.

- [18] Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg*. 1981;67(2):177-187.
- [19] G. I. Taylor, M. P. Gianoutsos, and S. F. Morris, "The neurovascular territories of the skin and muscles: anatomic study and clinical implications," *Plast Reconstr Surg*, vol. 94, no. 1, pp. 1–36, 1994, doi: 10.1097/00006534-199407000-00001.
- [20] J. P. Anthony, S. J. Mathes, and B. S. Alpert, "The muscle flap in the treatment of chronic lower extremity osteomyelitis: results in patients over 5 years after treatment," *Plast Reconstr Surg*, vol. 88, no. 2, pp. 311–318, 1991, doi: 10.1097/00006534-199108000-00023.
- [21] G. Rovere *et al.*, "Use of muscular flaps for the treatment of knee prosthetic joint infection: A systematic review," *Orthop Rev (Pavia)*, vol. 14, no. 5, pp. 1–9, 2022, doi: 10.52965/001C.33943.
- [22] I. J. Park, Y. J. Sur, and S. L. You, "Reconstruction of the Soft Tissue Defect on Anteromedial Surface of the Leg Using Medial Hemisoleus Flap," *Archives of Hand and Microsurgery*, vol. 23, no. 2, pp. 76–81, Nov. 2014, doi: 10.15596/ARMS.2014.23.2.76.
- [23] M. Bumbasirevic, M. Stevanovic, A. Lesic, and H. D. E. Atkinson, "Current management of the mangled upper extremity," *Int Orthop*, vol. 36, no. 11, p. 2189, Nov. 2012, doi: 10.1007/S00264-012-1638-Y.
- [24] J. Paro, G. Chiou, and S. K. Sen, "Comparing Muscle and Fasciocutaneous Free Flaps in Lower Extremity Reconstruction--Does It Matter?," *Ann Plast Surg*, vol. 76 Suppl 3, pp. S213–S215, May 2016, doi: 10.1097/SAP.0000000000000779.
- [25] M. Klebuc and Z. Menn, "Muscle Flaps and Their Role in Limb Salvage," *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, vol. 9, no. 2, p. 95, 2013, doi: 10.14797/MDCJ-9-2-95.
- [26] Arnold PG, Lovich SF, and Pairolero PC. Muscle flaps in irradiated wounds: an account of 100 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg*. 1994 Feb;93(2):324-7; discussion 328-9. PMID: 8310024., "Muscle flaps in irradiated wounds: an account of 100 consecutive cases - PubMed,"

- Plast Reconstr Surg*, 1994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8310024/> (accessed Mar. 20, 2023).
- [27] I Tansini, “Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. – ScienceOpen,” *Gazetta Medica Italiana*, 1906. <https://www.scienceopen.com/document?vid=f7f92290-2c3b-451e-b501-dca7a59f083e> (accessed Mar. 20, 2023).
- [28] N. Olivari, “The latissimus flap,” *Br J Plast Surg*, vol. 29, no. 2, pp. 126–128, 1976, doi: 10.1016/0007-1226(76)90036-9.
- [29] J. Bostwick, L. O. Vasconez, and M. J. Jurkiewicz, “Breast reconstruction after a radical mastectomy,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 61, no. 5, pp. 682–693, 1978, doi: 10.1097/00006534-197805000-00004.
- [30] H. Zheng *et al.*, “Partial Latissimus Dorsi Muscle Flap With Implant for Immediate Breast Reconstruction,” *J Surg Res*, vol. 269, pp. 134–141, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.JSS.2021.08.013.
- [31] A. Vincent and M. H. Hohman, “Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap,” *StatPearls*, Aug. 2022, Accessed: Mar. 20, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564377/>
- [32] H. J. Klein, P. Giovanoli, and R. Schweizer, “The Multiple Rib Osteomyocutaneous Split Latissimus Dorsi Flap for Calvarial Reconstruction: Indication, Operative Technique, and Review of Literature,” *J Craniofac Surg*, vol. 33, no. 8, pp. 2631–2637, Nov. 2022, doi: 10.1097/SCS.00000000000008754.
- [33] J. Vandevender, M. Yang, and D. Vandevender, ““Latissimus dorsi-serratus anterior tandem flap for the reconstruction of lumbosacral defects,”” *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, vol. 75, no. 6, pp. 2001–2018, Jun. 2022, doi: 10.1016/J.BJPS.2022.02.030.
- [34] Germann Günter, Reichenberger Matthias. “Latissimus Dorsi Flap.” *Flaps and Reconstructive Surgery 2nd Edition*, edited by Fu-Chan Wei and Samir Mardini, ELSEVIER, 2016, pp. 447-447.

- [35] C. Heitmann, M. Pelzer, M. Kuentscher, H. Menke, and G. Germann, “The extended latissimus dorsi flap revisited,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 111, no. 5, pp. 1697–1701, Apr. 2003, doi: 10.1097/01.PRS.0000055444.84307.75.
- [36] Germann Günter, Reichenberger Matthias. “Latissimus Dorsi Flap.” *Flaps and Reconstructive Surgery 2nd Edition*, edited by Fu-Chan Wei and Samir Mardini, ELSEVIER, 2016, pp. 448-448.
- [37] J. E. O’Connell, M. S. Bajwa, A. G. Schache, and R. J. Shaw, “Head and neck reconstruction with free flaps based on the thoracodorsal system,” *Oral Oncol*, vol. 75, pp. 46–53, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.ORALONCOLOGY.2017.10.019.
- [38] Tilgner A, Herrberger U. Myokutane Lappenmodelle an der Ratte. Anatomie, Histologie und Präparationstechnik des myokutanen Rectus abdominis-Lappens [Myocutaneous flap models in the rat. Anatomy, histology and preparation technic of the myocutaneous rectus abdominis flap]. *Z Versuchstierkd*. 1987;29(5-6):231-236.
- [39] J. A. de la Pena, W. Lineaweaver, and H. J. Buncke, “Microvascular transfers of latissimus dorsi and serratus anterior muscles in rats,” *Microsurgery*, vol. 9, no. 1, pp. 18–20, Jan. 1988, doi: 10.1002/MICR.1920090106.
- [40] R. Briones, W. C. Lineaweaver, L. Newlin, T. M. Whitney, and H. J. Buncke, “Single pedicle microvascular transfers of the serratus anterior and latissimus dorsi muscles in rats,” *Microsurgery*, vol. 10, no. 4, pp. 269–273, 1989, doi: 10.1002/MICR.1920100404.
- [41] K. Yim *et al.*, *Basic and Applied Myology: Perspectives for the 90’s*. Padova: UNIPRESS, 1991.
- [42] S. A. Syed, Y. Tasaki, T. Fujii, R. Murakami, and K. Kobayashi, “Cutaneous vascular anatomy of the thoracic region of the dorsum and its role in flap design in the rat,” *Ann Plast Surg*, vol. 29, no. 5, pp. 420–424, 1992, doi: 10.1097/00000637-199211000-00008.

- [43] G. Kolios and Y. Moodley, "Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine," *Respiration*, vol. 85, no. 1, pp. 3–10, Dec. 2013, doi: 10.1159/000345615.
- [44] J. Rossant, "Stem cells from the Mammalian blastocyst," *Stem Cells*, vol. 19, no. 6, pp. 477–482, Nov. 2001, doi: 10.1634/STEMCELLS.19-6-477.
- [45] M. P. de Miguel, S. Fuentes-Julián, and Y. Alcaina, "Pluripotent stem cells: origin, maintenance and induction," *Stem Cell Rev Rep*, vol. 6, no. 4, pp. 633–649, 2010, doi: 10.1007/S12015-010-9170-1.
- [46] M. J. Evans and M. H. Kaufman, "Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos," *Nature*, vol. 292, no. 5819, pp. 154–156, 1981, doi: 10.1038/292154A0.
- [47] K. Takahashi and S. Yamanaka, "Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors," *Cell*, vol. 126, no. 4, pp. 663–676, Aug. 2006, doi: 10.1016/J.CELL.2006.07.024.
- [48] M. Z. Ratajczak, E. Zuba-Surma, M. Kucia, A. Poniewierska, M. Suszynska, and J. Ratajczak, "Pluripotent and multipotent stem cells in adult tissues," *Adv Med Sci*, vol. 57, no. 1, pp. 1–17, Jun. 2012, doi: 10.2478/V10039-012-0020-Z.
- [49] A. Augello, T. B. Kurth, and C. de Bari, "Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches," *Eur Cell Mater*, vol. 20, pp. 121–133, 2010, doi: 10.22203/ECM.V020A11.
- [50] Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem*. 1997 Feb;64(2):278-94. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(199702)64:2<278::aid-jcb11>3.0.co;2-f.
- [51] D. J. Prockop, "Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues," *Science*, vol. 276, no. 5309, pp. 71–74, Apr. 1997, doi: 10.1126/SCIENCE.276.5309.71.

- [52] A. J. Friedenstein, R. K. Chailakhjan, and K. S. Lalykina, "The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells," *Cell Tissue Kinet*, vol. 3, no. 4, pp. 393–403, 1970, doi: 10.1111/J.1365-2184.1970.TB00347.X.
- [53] R. Barzilay, E. Melamed, and D. Offen, "Introducing transcription factors to multipotent mesenchymal stem cells: making transdifferentiation possible," *Stem Cells*, vol. 27, no. 10, pp. 2509–2515, Oct. 2009, doi: 10.1002/STEM.172.
- [54] L. Jarvinen *et al.*, "Lung resident mesenchymal stem cells isolated from human lung allografts inhibit T cell proliferation via a soluble mediator," *J Immunol*, vol. 181, no. 6, pp. 4389–4396, Sep. 2008, doi: 10.4049/JIMMUNOL.181.6.4389.
- [55] F. Majo, A. Rochat, M. Nicolas, G. A. Jaoudé, and Y. Barrandon, "Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface," *Nature*, vol. 456, no. 7219, pp. 250–254, Nov. 2008, doi: 10.1038/NATURE07406.
- [56] M. Marone *et al.*, "Cell cycle regulation in human hematopoietic stem cells: from isolation to activation," *Leuk Lymphoma*, vol. 43, no. 3, pp. 493–501, 2002, doi: 10.1080/10428190290011967.
- [57] "Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9358753/> (accessed Mar. 20, 2023).
- [58] D. G. De Rooij and J. A. Grootegoed, "Spermatogonial stem cells," *Curr Opin Cell Biol*, vol. 10, no. 6, pp. 694–701, 1998, doi: 10.1016/S0955-0674(98)80109-9.
- [59] B. Beck and C. Blanpain, "Mechanisms regulating epidermal stem cells," *EMBO J*, vol. 31, no. 9, pp. 2067–2075, May 2012, doi: 10.1038/EMBOJ.2012.67.
- [60] D. Ilic and J. M. Polak, "Stem cells in regenerative medicine: introduction," *Br Med Bull*, vol. 98, no. 1, pp. 117–126, Jun. 2011, doi: 10.1093/BMB/LDR012.

- [61] A. Bongso and M. Richards, "History and perspective of stem cell research," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 18, no. 6, pp. 827–842, 2004, doi: 10.1016/J.BPOBGYN.2004.09.002.
- [62] S. Yao *et al.*, "Long-term self-renewal and directed differentiation of human embryonic stem cells in chemically defined conditions," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, no. 18, pp. 6907–6912, May 2006, doi: 10.1073/PNAS.0602280103.
- [63] A. Bongso, "Blastocyst culture for deriving human embryonic stem cells," *Methods Mol Biol*, vol. 331, pp. 13–22, 2006, doi: 10.1385/1-59745-046-4:13.
- [64] F. Hambiliki, S. Ström, P. Zhang, and A. Stavreus-Evers, "Co-localization of NANOG and OCT4 in human pre-implantation embryos and in human embryonic stem cells," *J Assist Reprod Genet*, vol. 29, no. 10, pp. 1021–1028, Oct. 2012, doi: 10.1007/S10815-012-9824-9.
- [65] Z. Wang, E. Oron, B. Nelson, S. Razis, and N. Ivanova, "Distinct lineage specification roles for NANOG, OCT4, and SOX2 in human embryonic stem cells," *Cell Stem Cell*, vol. 10, no. 4, pp. 440–454, Apr. 2012, doi: 10.1016/J.STEM.2012.02.016.
- [66] "The in vitro development of blastocyst-derived embryonic stem cell lines: formation of visceral yolk sac, blood islands and myocardium - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3897439/> (accessed Mar. 20, 2023).
- [67] T. Hamazaki *et al.*, "Hepatic maturation in differentiating embryonic stem cells in vitro," *FEBS Lett*, vol. 497, no. 1, pp. 15–19, May 2001, doi: 10.1016/S0014-5793(01)02423-1.
- [68] E. C. Thoma, K. Maurus, T. U. Wagner, and M. Schartl, "Parallel differentiation of embryonic stem cells into different cell types by a single gene-based differentiation system," *Cell Reprogram*, vol. 14, no. 2, pp. 106–111, Apr. 2012, doi: 10.1089/CELL.2011.0067.
- [69] A. Shiroi *et al.*, "Differentiation of embryonic stem cells into insulin-producing cells promoted by Nkx2.2 gene transfer," *World J Gastroenterol*, vol. 11, no. 27, pp. 4161–4166, Jul. 2005, doi: 10.3748/WJG.V11.I27.4161.

- [70] S. Heydarkhan-Hagvall *et al.*, “The effect of vitronectin on the differentiation of embryonic stem cells in a 3D culture system,” *Biomaterials*, vol. 33, no. 7, pp. 2032–2040, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2011.11.065.
- [71] Y. Moodley *et al.*, “Human amnion epithelial cell transplantation abrogates lung fibrosis and augments repair,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 182, no. 5, pp. 643–651, Sep. 2010, doi: 10.1164/RCCM.201001-0014OC.
- [72] S. Ilancheran, Y. Moodley, and U. Manuelpillai, “Human fetal membranes: a source of stem cells for tissue regeneration and repair?,” *Placenta*, vol. 30, no. 1, pp. 2–10, Jan. 2009, doi: 10.1016/J.PLACENTA.2008.09.009.
- [73] J. B. McCormick and H. A. Huso, “Stem cells and ethics: current issues,” *J Cardiovasc Transl Res*, vol. 3, no. 2, pp. 122–127, Apr. 2010, doi: 10.1007/S12265-009-9155-0.
- [74] M. Körbling and Z. Estrov, “Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept?,” *N Engl J Med*, vol. 349, no. 6, pp. 570–582, Aug. 2003, doi: 10.1056/NEJMRA022361.
- [75] M. Chimutengwende-Gordon and W. S. Khan, “Advances in the use of stem cells and tissue engineering applications in bone repair,” *Curr Stem Cell Res Ther*, vol. 7, no. 2, pp. 122–126, Jan. 2012, doi: 10.2174/157488812799219036.
- [76] S. Obradović *et al.*, “Autologous bone marrow-derived progenitor cell transplantation for myocardial regeneration after acute infarction,” *Vojnosanit Pregl*, vol. 61, no. 5, pp. 519–529, 2004, doi: 10.2298/VSP0405519O.
- [77] P. Menasché *et al.*, “The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation,” *Circulation*, vol. 117, no. 9, pp. 1189–1200, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734103.

- [78] L. Da Silva Meirelles and N. B. Nardi, "Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells," *Front Biosci (Landmark Ed)*, vol. 14, no. 11, pp. 4281–4298, Jan. 2009, doi: 10.2741/3528.
- [79] T. Y. Yeung *et al.*, "Human mesenchymal stem cells protect human islets from pro-inflammatory cytokines," *PLoS One*, vol. 7, no. 5, May 2012, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0038189.
- [80] R. Passier and C. Mummery, "Origin and use of embryonic and adult stem cells in differentiation and tissue repair," *Cardiovasc Res*, vol. 58, no. 2, pp. 324–335, May 2003, doi: 10.1016/S0008-6363(02)00770-8.
- [81] N. Smart and P. R. Riley, "The stem cell movement," *Circ Res*, vol. 102, no. 10, pp. 1155–1168, May 2008, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175158.
- [82] J. Voog and D. L. Jones, "Stem cells and the niche: a dynamic duo," *Cell Stem Cell*, vol. 6, no. 2, pp. 103–115, Feb. 2010, doi: 10.1016/J.STEM.2010.01.011.
- [83] J. C. Kiefer, "Primer and interviews: The dynamic stem cell niche," *Dev Dyn*, vol. 240, no. 3, pp. 737–743, Mar. 2011, doi: 10.1002/DVDY.22566.
- [84] T. M. Yeung, L. A. Chia, C. M. Kosinski, and C. J. Kuo, "Regulation of self-renewal and differentiation by the intestinal stem cell niche," *Cell Mol Life Sci*, vol. 68, no. 15, pp. 2513–2523, 2011, doi: 10.1007/S00018-011-0687-5.
- [85] A. J. Wagers, "The stem cell niche in regenerative medicine," *Cell Stem Cell*, vol. 10, no. 4, pp. 362–369, Apr. 2012, doi: 10.1016/J.STEM.2012.02.018.
- [86] X. C. He *et al.*, "BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling," *Nat Genet*, vol. 36, no. 10, pp. 1117–1121, Oct. 2004, doi: 10.1038/NG1430.

- [87] V. Kulkarni, R. J. Khadilkar, M. S. Srivathsa, and M. S. Inamdar, “Asrij maintains the stem cell niche and controls differentiation during *Drosophila* lymph gland hematopoiesis,” *PLoS One*, vol. 6, no. 11, Nov. 2011, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0027667.
- [88] “Tracking adult stem cells - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252944/> (accessed Mar. 21, 2023).
- [89] F. Daniela, A. L. Vescovi, and D. Bottai, “The stem cells as a potential treatment for neurodegeneration,” *Methods Mol Biol*, vol. 399, pp. 199–213, 2007, doi: 10.1007/978-1-59745-504-6_14.
- [90] T. M. Jessell and D. A. Melton, “Diffusible factors in vertebrate embryonic induction,” *Cell*, vol. 68, no. 2, pp. 257–270, Jan. 1992, doi: 10.1016/0092-8674(92)90469-S.
- [91] R. Y. L. Tsai and R. D. G. McKay, “Cell contact regulates fate choice by cortical stem cells,” *J Neurosci*, vol. 20, no. 10, pp. 3725–3735, May 2000, doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-10-03725.2000.
- [92] T. H. Young and C. H. Hung, “Behavior of embryonic rat cerebral cortical stem cells on the PVA and EVAL substrates,” *Biomaterials*, vol. 26, no. 20, pp. 4291–4299, Jul. 2005, doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2004.10.043.
- [93] E. Ruoslahti, “Stretching is good for a cell,” *Science*, vol. 276, no. 5317, pp. 1345–1346, May 1997, doi: 10.1126/SCIENCE.276.5317.1345.
- [94] C. Streuli, “Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation,” *Curr Opin Cell Biol*, vol. 11, no. 5, pp. 634–640, Oct. 1999, doi: 10.1016/S0955-0674(99)00026-5.
- [95] J. A. Knoblich, “Asymmetric cell division during animal development,” *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 2, no. 1, pp. 11–20, Jan. 2001, doi: 10.1038/35048085.
- [96] S. J. Morrison and J. Kimble, “Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer,” *Nature*, vol. 441, no. 7097, pp. 1068–1074, Jun. 2006, doi: 10.1038/NATURE04956.

- [97] Y. M. Yamashita, “Cell adhesion in regulation of asymmetric stem cell division,” *Curr Opin Cell Biol*, vol. 22, no. 5, pp. 605–610, Oct. 2010, doi: 10.1016/J.CEB.2010.07.009.
- [98] R. A. Neumüller and J. A. Knoblich, “Dividing cellular asymmetry: asymmetric cell division and its implications for stem cells and cancer,” *Genes Dev*, vol. 23, no. 23, pp. 2675–2699, Dec. 2009, doi: 10.1101/GAD.1850809.
- [99] H. R. Horvitz and I. Herskowitz, “Mechanisms of asymmetric cell division: two Bs or not two Bs, that is the question,” *Cell*, vol. 68, no. 2, pp. 237–255, Jan. 1992, doi: 10.1016/0092-8674(92)90468-R.
- [100] J. A. Knoblich, “Mechanisms of asymmetric stem cell division,” *Cell*, vol. 132, no. 4, pp. 583–597, Feb. 2008, doi: 10.1016/J.CELL.2008.02.007.
- [101] J. Rossant, “Stem cells and early lineage development,” *Cell*, vol. 132, no. 4, pp. 527–531, Feb. 2008, doi: 10.1016/J.CELL.2008.01.039.
- [102] K. Takahashi and S. Yamanaka, “Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors,” *Cell*, vol. 126, no. 4, pp. 663–676, Aug. 2006, doi: 10.1016/J.CELL.2006.07.024.
- [103] K. Takahashi *et al.*, “Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors,” *Cell*, vol. 131, no. 5, pp. 861–872, Nov. 2007, doi: 10.1016/J.CELL.2007.11.019.
- [104] M. Wernig *et al.*, “In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state,” *Nature*, vol. 448, no. 7151, pp. 318–324, Jul. 2007, doi: 10.1038/NATURE05944.
- [105] J. D. Ebben, M. Zorniak, P. A. Clark, and J. S. Kuo, “Introduction to induced pluripotent stem cells: advancing the potential for personalized medicine,” *World Neurosurg*, vol. 76, no. 3–4, pp. 270–275, 2011, doi: 10.1016/J.WNEU.2010.12.055.
- [106] S. Pietronave and M. Prat, “Advances and applications of induced pluripotent stem cells,” *Can J Physiol Pharmacol*, vol. 90, no. 3, pp. 317–325, Mar. 2012, doi: 10.1139/Y11-125.

- [107] J. B. Kim *et al.*, “Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors,” *Nature*, vol. 454, no. 7204, pp. 646–650, Jul. 2008, doi: 10.1038/NATURE07061.
- [108] J. B. Kim *et al.*, “Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells,” *Cell*, vol. 136, no. 3, pp. 411–419, Feb. 2009, doi: 10.1016/J.CELL.2009.01.023.
- [109] M. Stadtfeld, M. Nagaya, J. Utikal, G. Weir, and K. Hochedlinger, “Induced pluripotent stem cells generated without viral integration,” *Science*, vol. 322, no. 5903, pp. 945–949, Nov. 2008, doi: 10.1126/SCIENCE.1162494.
- [110] K. Okita, M. Nakagawa, H. Hyenjong, T. Ichisaka, and S. Yamanaka, “Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors,” *Science*, vol. 322, no. 5903, pp. 949–953, Nov. 2008, doi: 10.1126/SCIENCE.1164270.
- [111] K. Kaji, K. Norrby, A. Paca, M. Mileikovsky, P. Mohseni, and K. Woltjen, “Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors,” *Nature*, vol. 458, no. 7239, pp. 771–775, Apr. 2009, doi: 10.1038/NATURE07864.
- [112] K. Woltjen *et al.*, “piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells,” *Nature*, vol. 458, no. 7239, pp. 766–770, Apr. 2009, doi: 10.1038/NATURE07863.
- [113] K. R. Chien, “Regenerative medicine and human models of human disease,” *Nature*, vol. 453, no. 7193, pp. 302–305, May 2008, doi: 10.1038/NATURE07037.
- [114] D. Lodi, T. Iannitti, and B. Palmieri, “Stem cells in clinical practice: applications and warnings,” *J Exp Clin Cancer Res*, vol. 30, no. 1, 2011, doi: 10.1186/1756-9966-30-9.
- [115] E. Kroon *et al.*, “Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo,” *Nat Biotechnol*, vol. 26, no. 4, pp. 443–452, Apr. 2008, doi: 10.1038/NBT1393.

- [116] H. L. Trivedi *et al.*, “Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells combined with hematopoietic stem cell transplantation synthesize insulin,” *Transplant Proc*, vol. 40, no. 4, pp. 1135–1139, May 2008, doi: 10.1016/J.TRANSPROCEED.2008.03.113.
- [117] A. Gratwohl and D. Heim, “Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia,” *Best Pract Res Clin Haematol*, vol. 22, no. 3, pp. 431–443, Sep. 2009, doi: 10.1016/J.BEHA.2009.05.002.
- [118] B. Hackanson and C. F. Waller, “Long-term follow-up of patients with chronic myeloid leukemia having received autologous stem cell transplantation,” *Ann Hematol*, vol. 90, no. 4, pp. 395–399, Apr. 2011, doi: 10.1007/S00277-010-1094-Y.
- [119] T. K. Kuo *et al.*, “Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells,” *Gastroenterology*, vol. 134, no. 7, 2008, doi: 10.1053/J.GASTRO.2008.03.015.
- [120] M. Pai *et al.*, “Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis,” *Am J Gastroenterol*, vol. 103, no. 8, pp. 1952–1958, Aug. 2008, doi: 10.1111/J.1572-0241.2008.01993.X.
- [121] A. Tzouvelekis, A. Antoniadis, and D. Bouros, “Stem cell therapy in pulmonary fibrosis,” *Curr Opin Pulm Med*, vol. 17, no. 5, pp. 368–373, Sep. 2011, doi: 10.1097/MCP.0B013E328348744F.
- [122] E. R. Banerjee, M. A. Laflamme, T. Papayannopoulou, M. Kahn, C. E. Murry, and W. R. Henderson, “Human embryonic stem cells differentiated to lung lineage-specific cells ameliorate pulmonary fibrosis in a xenograft transplant mouse model,” *PLoS One*, vol. 7, no. 3, Mar. 2012, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0033165.
- [123] A. Cassinotti *et al.*, “Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn’s disease,” *Gut*, vol. 57, no. 2, pp. 211–217, Feb. 2008, doi: 10.1136/GUT.2007.128694.

- [124] A. A. Haggège *et al.*, “Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients,” *Circulation*, vol. 114, no. 1 Suppl, Jul. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000521.
- [125] P. Menasché *et al.*, “The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation,” *Circulation*, vol. 117, no. 9, pp. 1189–1200, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734103.
- [126] R. K. Burt *et al.*, “Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study,” *Lancet Neurol*, vol. 8, no. 3, pp. 244–253, 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70017-1.
- [127] L. M. Björklund *et al.*, “Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 99, no. 4, pp. 2344–2349, Feb. 2002, doi: 10.1073/PNAS.022438099.
- [128] A. Mackay-Sim *et al.*, “Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3-year clinical trial,” *Brain*, vol. 131, no. Pt 9, pp. 2376–2386, Sep. 2008, doi: 10.1093/BRAIN/AWN173.
- [129] O. Lindvall and Z. Kokaia, “Stem cells for the treatment of neurological disorders,” *Nature*, vol. 441, no. 7097, pp. 1094–1096, Jun. 2006, doi: 10.1038/NATURE04960.
- [130] S. S. Rabinovich *et al.*, “Cell therapy of brain stroke,” *Bull Exp Biol Med*, vol. 139, no. 1, pp. 126–128, 2005, doi: 10.1007/S10517-005-0229-Y.
- [131] K. Le Blanc *et al.*, “Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study,” *Lancet*, vol. 371, no. 9624, pp. 1579–1586, 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60690-X.
- [132] Y. Han, X. Li, Y. Zhang, Y. Han, F. Chang, and J. Ding, “Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine,” *Cells*, vol. 8, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.3390/CELLS8080886.

- [133] F. Gao *et al.*, “Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects,” *Cell Death Dis*, vol. 7, no. 1, 2016, doi: 10.1038/CDDIS.2015.327.
- [134] S. Aggarwal and M. F. Pittenger, “Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses,” *Blood*, vol. 105, no. 4, pp. 1815–1822, Feb. 2005, doi: 10.1182/BLOOD-2004-04-1559.
- [135] A. Erices, P. Conget, and J. J. Minguell, “Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood,” *Br J Haematol*, vol. 109, no. 1, pp. 235–242, 2000, doi: 10.1046/J.1365-2141.2000.01986.X.
- [136] P. A. Zuk *et al.*, “Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies,” *Tissue Eng*, vol. 7, no. 2, pp. 211–228, 2001, doi: 10.1089/107632701300062859.
- [137] De Bari C, Dell’Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP., and Arthritis Rheum. 2001 Aug;44(8):1928-42., “Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane - PubMed,” *Arthritis Rheum.* 2001 Aug;44(8):1928-42. .
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508446/> (accessed Mar. 22, 2023).
- [138] R. E. Marx and D. B. Harrell, “Translational research: The CD34+ cell is crucial for large-volume bone regeneration from the milieu of bone marrow progenitor cells in craniomandibular reconstruction,” *Int J Oral Maxillofac Implants*, vol. 29, no. 2, pp. e201–e209, 2014, doi: 10.11607/JOMI.TE56.
- [139] T. T. Sibov *et al.*, “Mesenchymal stem cells from umbilical cord blood: parameters for isolation, characterization and adipogenic differentiation,” *Cytotechnology*, vol. 64, pp. 511–521, 2012, doi: 10.1007/s10616-012-9428-3.
- [140] L. R. Gao *et al.*, “A critical challenge: dosage-related efficacy and acute complication intracoronary injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction,” *Int J Cardiol*, vol. 168, no. 4, pp. 3191–3199, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.IJCARD.2013.04.112.

- [141] R. Dai, Y. Yu, G. Yan, X. Hou, Y. Ni, and G. Shi, "Intratracheal administration of adipose derived mesenchymal stem cells alleviates chronic asthma in a mouse model," *BMC Pulm Med*, vol. 18, no. 1, Aug. 2018, doi: 10.1186/S12890-018-0701-X.
- [142] A. Andrzejewska, B. Lukomska, and M. Janowski, "Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost," *Stem Cells*, vol. 37, no. 7, pp. 855–864, Jul. 2019, doi: 10.1002/STEM.3016.
- [143] H. J. Jin *et al.*, "Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy," *Int J Mol Sci*, vol. 14, no. 9, pp. 17986–18001, Sep. 2013, doi: 10.3390/IJMS140917986.
- [144] E. M. Younger and M. W. Chapman, "Morbidity at bone graft donor sites," *J Orthop Trauma*, vol. 3, no. 3, pp. 192–195, 1989, doi: 10.1097/00005131-198909000-00002.
- [145] Y. Jiang *et al.*, "Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow," *Nature*, vol. 418, no. 6893, pp. 41–49, 2002, doi: 10.1038/NATURE00870.
- [146] S. Kargozar *et al.*, "Osteogenic potential of stem cells-seeded bioactive nanocomposite scaffolds: A comparative study between human mesenchymal stem cells derived from bone, umbilical cord Wharton's jelly, and adipose tissue," *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 106, no. 1, pp. 61–72, Jan. 2018, doi: 10.1002/JBM.B.33814.
- [147] J. Yang, Y. S. Zhang, K. Yue, and A. Khademhosseini, "Cell-laden hydrogels for osteochondral and cartilage tissue engineering," *Acta Biomater*, vol. 57, pp. 1–25, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.ACTBIO.2017.01.036.
- [148] S. Bougioukli *et al.*, "Gene Therapy for Bone Repair Using Human Cells: Superior Osteogenic Potential of Bone Morphogenetic Protein 2-Transduced Mesenchymal Stem Cells Derived from Adipose Tissue Compared to Bone Marrow," *Hum Gene Ther*, vol. 29, no. 4, pp. 507–519, Apr. 2018, doi: 10.1089/HUM.2017.097.

- [149] K. L. Burrow, J. A. Hoyland, and S. M. Richardson, “Human Adipose-Derived Stem Cells Exhibit Enhanced Proliferative Capacity and Retain Multipotency Longer than Donor-Matched Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells during Expansion In Vitro,” *Stem Cells Int*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/2541275.
- [150] D. Tang, R. S. Tare, L. Y. Yang, D. F. Williams, K. L. Ou, and R. O. C. Oreffo, “Biofabrication of bone tissue: approaches, challenges and translation for bone regeneration,” *Biomaterials*, vol. 83, pp. 363–382, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2016.01.024.
- [151] F. Westhauser, A. S. Senger, B. Reible, and A. Moghaddam, “* In Vivo Models for the Evaluation of the Osteogenic Potency of Bone Substitutes Seeded with Mesenchymal Stem Cells of Human Origin: A Concise Review,” *Tissue Eng Part C Methods*, vol. 23, no. 12, pp. 881–888, Dec. 2017, doi: 10.1089/TEN.TEC.2017.0164.
- [152] A. Khojasteh *et al.*, “Bone engineering in dog mandible: Coculturing mesenchymal stem cells with endothelial progenitor cells in a composite scaffold containing vascular endothelial growth factor,” *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 105, no. 7, pp. 1767–1777, Oct. 2017, doi: 10.1002/JBM.B.33707.
- [153] W. Katagiri, J. Watanabe, N. Toyama, M. Osugi, K. Sakaguchi, and H. Hibi, “Clinical Study of Bone Regeneration by Conditioned Medium From Mesenchymal Stem Cells After Maxillary Sinus Floor Elevation,” *Implant Dent*, vol. 26, no. 4, pp. 607–612, Aug. 2017, doi: 10.1097/ID.0000000000000618.
- [154] C. Gjerde *et al.*, “Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial,” *Stem Cell Res Ther*, vol. 9, no. 1, Aug. 2018, doi: 10.1186/S13287-018-0951-9.
- [155] M. Liebergall *et al.*, “Stem cell-based therapy for prevention of delayed fracture union: a randomized and prospective preliminary study,” *Mol Ther*, vol. 21, no. 8, pp. 1631–1638, 2013, doi: 10.1038/MT.2013.109.

- [156] S. Giannotti *et al.*, “Use of autologous human mesenchymal stromal cell/fibrin clot constructs in upper limb non-unions: long-term assessment,” *PLoS One*, vol. 8, no. 8, Aug. 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0073893.
- [157] A. Pievani *et al.*, “Comparative analysis of multilineage properties of mesenchymal stromal cells derived from fetal sources shows an advantage of mesenchymal stromal cells isolated from cord blood in chondrogenic differentiation potential,” *Cytotherapy*, vol. 16, no. 7, pp. 893–905, 2014, doi: 10.1016/J.JCYT.2014.02.008.
- [158] A. Honarpardaz, S. Irani, M. Pezeshki-Modaress, M. Zandi, and A. Sadeghi, “Enhanced chondrogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells on gelatin/glycosaminoglycan electrospun nanofibers with different amount of glycosaminoglycan,” *J Biomed Mater Res A*, vol. 107, no. 1, pp. 38–48, Jan. 2019, doi: 10.1002/JBM.A.36501.
- [159] J. Zou, B. Bai, and Y. Yao, “Progress of co-culture systems in cartilage regeneration,” *Expert Opin Biol Ther*, vol. 18, no. 11, pp. 1151–1158, Nov. 2018, doi: 10.1080/14712598.2018.1533116.
- [160] S. Wakitani *et al.*, “Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage,” *J Bone Joint Surg Am*, vol. 76, no. 4, pp. 579–592, 1994, doi: 10.2106/00004623-199404000-00013.
- [161] T. S. de Windt *et al.*, “Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Stimulate Cartilage Regeneration and Are Safe for Single-Stage Cartilage Repair in Humans upon Mixture with Recycled Autologous Chondrons,” *Stem Cells*, vol. 35, no. 1, pp. 256–264, Jan. 2017, doi: 10.1002/STEM.2475.
- [162] S. Wakitani, K. Imoto, T. Yamamoto, M. Saito, N. Murata, and M. Yoneda, “Human autologous culture expanded bone marrow-mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects

- in osteoarthritic knees,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 10, no. 3, pp. 199–206, 2002, doi: 10.1053/joca.2001.0504.
- [163] L. Orozco *et al.*, “Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study,” *Transplantation*, vol. 95, no. 12, pp. 1535–1541, Jun. 2013, doi: 10.1097/TP.0B013E318291A2DA.
- [164] H. Sasaki *et al.*, “In Vitro Repair of Meniscal Radial Tear With Hydrogels Seeded With Adipose Stem Cells and TGF- β 3,” *Am J Sports Med*, vol. 46, no. 10, pp. 2402–2413, Aug. 2018, doi: 10.1177/0363546518782973.
- [165] K. Shimomura *et al.*, “Enhanced repair of meniscal hoop structure injuries using an aligned electrospun nanofibrous scaffold combined with a mesenchymal stem cell-derived tissue engineered construct,” *Biomaterials*, vol. 192, pp. 346–354, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2018.11.009.
- [166] S. Tarafder, J. Gulko, K. H. Sim, J. Yang, J. L. Cook, and C. H. Lee, “Engineered Healing of Avascular Meniscus Tears by Stem Cell Recruitment,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41598-018-26545-8.
- [167] E. Chew, R. Prakash, and W. Khan, “Mesenchymal stem cells in human meniscal regeneration: A systematic review,” *Ann Med Surg (Lond)*, vol. 24, pp. 3–7, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.AMSU.2017.09.018.
- [168] A. Bertolo, M. Mehr, N. Aebli, M. Baur, S. J. Ferguson, and J. V. Stoyanov, “Influence of different commercial scaffolds on the in vitro differentiation of human mesenchymal stem cells to nucleus pulposus-like cells,” *Eur Spine J*, vol. 21 Suppl 6, no. Suppl 6, 2012, doi: 10.1007/S00586-011-1975-3.
- [169] L. Orozco, R. Soler, C. Morera, M. Alberca, A. Sánchez, and J. García-Sancho, “Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study,” *Transplantation*, vol. 92, no. 7, pp. 822–828, Oct. 2011, doi: 10.1097/TP.0B013E3182298A15.

- [170] K. A. Pettine, R. K. Suzuki, T. T. Sand, and M. B. Murphy, “Autologous bone marrow concentrate intradiscal injection for the treatment of degenerative disc disease with three-year follow-up,” *Int Orthop*, vol. 41, no. 10, pp. 2097–2103, Oct. 2017, doi: 10.1007/S00264-017-3560-9.
- [171] H. Kumar *et al.*, “Safety and tolerability of intradiscal implantation of combined autologous adipose-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid in patients with chronic discogenic low back pain: 1-year follow-up of a phase I study,” *Stem Cell Res Ther*, vol. 8, no. 1, Nov. 2017, doi: 10.1186/S13287-017-0710-3.
- [172] M. Kim *et al.*, “Transplantation of human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells reduces fibrotic scar formation in a rat spinal cord injury model,” *J Tissue Eng Regen Med*, vol. 12, no. 2, pp. e1034–e1045, Feb. 2018, doi: 10.1002/TERM.2425.
- [173] A. Jahanbazi Jahan-Abad *et al.*, “Human Neural Stem/Progenitor Cells Derived From Epileptic Human Brain in a Self-Assembling Peptide Nanoscaffold Improve Traumatic Brain Injury in Rats,” *Mol Neurobiol*, vol. 55, no. 12, pp. 9122–9138, Dec. 2018, doi: 10.1007/S12035-018-1050-8.
- [174] V. de Araújo Farias, A. B. Carrillo-Gálvez, F. Martín, and P. Anderson, “TGF- β and mesenchymal stromal cells in regenerative medicine, autoimmunity and cancer,” *Cytokine Growth Factor Rev*, vol. 43, pp. 25–37, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.CYTOGFR.2018.06.002.
- [175] Y. Zhang *et al.*, “Systemic administration of cell-free exosomes generated by human bone marrow derived mesenchymal stem cells cultured under 2D and 3D conditions improves functional recovery in rats after traumatic brain injury,” *Neurochem Int*, vol. 111, pp. 69–81, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.NEUINT.2016.08.003.
- [176] R. S. Oliveri, S. Bello, and F. Biering-Sørensen, “Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: systematic review with meta-analyses of rat models,” *Neurobiol Dis*, vol. 62, pp. 338–353, 2014, doi: 10.1016/J.NBD.2013.10.014.

- [177] S. K. Oh, K. H. Choi, J. Y. Yoo, D. Y. Kim, S. J. Kim, and S. R. Jeon, “A Phase III Clinical Trial Showing Limited Efficacy of Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury,” *Neurosurgery*, vol. 78, no. 3, pp. 436–447, Mar. 2016, doi: 10.1227/NEU.0000000000001056.
- [178] S. Wang *et al.*, “Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury,” *Brain Res*, vol. 1532, pp. 76–84, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.BRAINRES.2013.08.001.
- [179] E. Syková *et al.*, “Transplantation of Mesenchymal Stromal Cells in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase I/IIa Clinical Trial,” *Cell Transplant*, vol. 26, no. 4, pp. 647–658, 2017, doi: 10.3727/096368916X693716.
- [180] H. Shichinohe *et al.*, “Research on advanced intervention using novel bone marrow stem cell (RAINBOW): a study protocol for a phase I, open-label, uncontrolled, dose-response trial of autologous bone marrow stromal cell transplantation in patients with acute ischemic stroke,” *BMC Neurol*, vol. 17, no. 1, Sep. 2017, doi: 10.1186/S12883-017-0955-6.
- [181] K. Venkatesh and D. Sen, “Mesenchymal Stem Cells as a Source of Dopaminergic Neurons: A Potential Cell Based Therapy for Parkinson’s Disease,” *Curr Stem Cell Res Ther*, vol. 12, no. 4, pp. 326–347, Dec. 2017, doi: 10.2174/1574888X12666161114122059.
- [182] C. S. Chung, N. Fujita, N. Kawahara, S. Yui, E. Nam, and R. Nishimura, “A Comparison of Neurosphere Differentiation Potential of Canine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells,” *Journal of Veterinary Medical Science*, vol. 75, no. 7, pp. 879–886, 2013, doi: 10.1292/JVMS.12-0470.
- [183] V. Bucan, D. Vaslaitis, C. T. Peck, S. Strauß, P. M. Vogt, and C. Radtke, “Effect of Exosomes from Rat Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells on Neurite Outgrowth and Sciatic Nerve Regeneration After Crush Injury,” *Mol Neurobiol*, vol. 56, no. 3, pp. 1812–1824, Mar. 2019, doi: 10.1007/S12035-018-1172-Z.

- [184] M. Comar *et al.*, “In vivo detection of polyomaviruses JCV and SV40 in mesenchymal stem cells from human umbilical cords,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 61, no. 8, pp. 1347–1349, Aug. 2014, doi: 10.1002/PBC.24943.
- [185] F. Hu *et al.*, “Neuronally differentiated adipose-derived stem cells and aligned PHBV nanofiber nerve scaffolds promote sciatic nerve regeneration,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 489, no. 2, pp. 171–178, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.BBRC.2017.05.119.
- [186] S. Papa *et al.*, “Mesenchymal stem cells encapsulated into biomimetic hydrogel scaffold gradually release CCL2 chemokine in situ preserving cytoarchitecture and promoting functional recovery in spinal cord injury,” *J Control Release*, vol. 278, pp. 49–56, May 2018, doi: 10.1016/J.JCONREL.2018.03.034.
- [187] I. Decosterd and C. J. Woolf, “Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain,” *Pain*, vol. 87, no. 2, pp. 149–158, Aug. 2000, doi: 10.1016/S0304-3959(00)00276-1.
- [188] D. Angius, H. Wang, R. J. Spinner, Y. Gutierrez-Cotto, M. J. Yaszemski, and A. J. Windebank, “A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds,” *Biomaterials*, vol. 33, no. 32, pp. 8034–8039, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2012.07.056.
- [189] C. O’Rourke *et al.*, “An allogeneic ‘off the shelf’ therapeutic strategy for peripheral nerve tissue engineering using clinical grade human neural stem cells,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41598-018-20927-8.
- [190] A. A. Thomson and G. R. Cunha, “Prostatic growth and development are regulated by FGF10,” *Development*, vol. 126, no. 16, pp. 3693–3701, Aug. 1999, doi: 10.1242/DEV.126.16.3693.
- [191] S. M. Matthes *et al.*, “Intravenous transplantation of mesenchymal stromal cells to enhance peripheral nerve regeneration,” *Biomed Res Int*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/573169.

- [192] L. Fan, Z. Yu, J. Li, X. Dang, and K. Wang, "Schwann-like cells seeded in acellular nerve grafts improve nerve regeneration," *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 15, no. 1, May 2014, doi: 10.1186/1471-2474-15-165.
- [193] W. Bernal and J. Wendon, "Acute liver failure," *N Engl J Med*, vol. 369, no. 26, pp. 2525–2534, Dec. 2013, doi: 10.1056/NEJMRA1208937.
- [194] R. Higashiyama *et al.*, "Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice," *Hepatology*, vol. 45, no. 1, pp. 213–222, Jan. 2007, doi: 10.1002/HEP.21477.
- [195] W. H. Liu *et al.*, "The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases," *J Cell Mol Med*, vol. 19, no. 3, pp. 511–520, Mar. 2015, doi: 10.1111/JCMM.12482.
- [196] G. Lou *et al.*, "MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis," *J Cell Mol Med*, vol. 21, no. 11, pp. 2963–2973, Nov. 2017, doi: 10.1111/JCMM.13208.
- [197] K. T. Suk *et al.*, "Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial," *Hepatology*, vol. 64, no. 6, pp. 2185–2197, Dec. 2016, doi: 10.1002/HEP.28693.
- [198] J. Liang *et al.*, "Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases," *Int J Rheum Dis*, vol. 20, no. 9, pp. 1219–1226, Sep. 2017, doi: 10.1111/1756-185X.13015.
- [199] L. Valfrè Di Bonzo *et al.*, "Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential," *Gut*, vol. 57, no. 2, pp. 223–231, Feb. 2008, doi: 10.1136/GUT.2006.111617.

- [200] O. Detry *et al.*, “Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: A phase I-II, open-label, clinical study,” *J Hepatol*, vol. 67, no. 1, pp. 47–55, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.JHEP.2017.03.001.
- [201] C. Toma, M. F. Pittenger, K. S. Cahill, B. J. Byrne, and P. D. Kessler, “Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart,” *Circulation*, vol. 105, no. 1, pp. 93–98, Jan. 2002, doi: 10.1161/HC0102.101442.
- [202] N. Nagaya *et al.*, “Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy,” *Circulation*, vol. 112, no. 8, pp. 1128–1135, Aug. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500447.
- [203] M. Gneccchi, P. Danieli, and E. Cervio, “Mesenchymal stem cell therapy for heart disease,” *Vascul Pharmacol*, vol. 57, no. 1, pp. 48–55, Aug. 2012, doi: 10.1016/J.VPH.2012.04.002.
- [204] J. Butler *et al.*, “Intravenous Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Nonischemic Cardiomyopathy: Safety and Efficacy Results of a Phase II-A Randomized Trial,” *Circ Res*, vol. 120, no. 2, pp. 332–340, Jan. 2017, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309717.
- [205] Y. Fujita and A. Kawamoto, “Stem cell-based peripheral vascular regeneration,” *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 120, pp. 25–40, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.ADDR.2017.09.001.
- [206] H. F. Tse, Y. L. Kwong, J. K. F. Chan, G. Lo, C. L. Ho, and C. P. Lau, “Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation,” *Lancet*, vol. 361, no. 9351, pp. 47–49, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12111-3.
- [207] G. Cheng, X. Wang, Y. Li, and L. He, “Let-7a-transfected mesenchymal stem cells ameliorate monocrotaline-induced pulmonary hypertension by suppressing pulmonary artery smooth muscle cell growth through STAT3-BMP2 signaling,” *Stem Cell Res Ther*, vol. 8, no. 1, Feb. 2017, doi: 10.1186/S13287-017-0480-Y.

- [208] K. Tsubota *et al.*, “Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation,” *N Engl J Med*, vol. 340, no. 22, pp. 1697–1703, Jun. 1999, doi: 10.1056/NEJM199906033402201.
- [209] M. Haagdorens *et al.*, “Limbal Stem Cell Deficiency: Current Treatment Options and Emerging Therapies,” *Stem Cells Int*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/9798374.
- [210] A. Navas *et al.*, “Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Effects of Human Amniotic Membrane Mesenchymal Stem Cells and Their Potential in Corneal Repair,” *Stem Cells Transl Med*, vol. 7, no. 12, pp. 906–917, Dec. 2018, doi: 10.1002/SCTM.18-0042.
- [211] P. Lohan *et al.*, “Third-Party Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells Prevent Rejection in a Pre-sensitized High-Risk Model of Corneal Transplantation,” *Front Immunol*, vol. 9, no. NOV, Nov. 2018, doi: 10.3389/FIMMU.2018.02666.
- [212] Y. Ma *et al.*, “Reconstruction of chemically burned rat corneal surface by bone marrow-derived human mesenchymal stem cells,” *Stem Cells*, vol. 24, no. 2, pp. 315–321, Feb. 2006, doi: 10.1634/STEMCELLS.2005-0046.
- [213] S. Gu, C. Xing, J. Han, M. O. M. Tso, and J. Hong, “Differentiation of rabbit bone marrow mesenchymal stem cells into corneal epithelial cells in vivo and ex vivo,” *Mol Vis*, vol. 15, p. 99, Jan. 2009, Accessed: Mar. 27, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC2627808/
- [214] K. Yamashita *et al.*, “Corneal Endothelial Regeneration Using Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Umbilical Cord,” *Stem Cells Dev*, vol. 27, no. 16, pp. 1097–1108, Aug. 2018, doi: 10.1089/SCD.2017.0297.
- [215] P. H. Wang, B. S. Huang, H. C. Horng, C. C. Yeh, and Y. J. Chen, “Wound healing,” *J Chin Med Assoc*, vol. 81, no. 2, pp. 94–101, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.JCMA.2017.11.002.
- [216] B. Laverdet *et al.*, “Use of mesenchymal stem cells for cutaneous repair and skin substitute elaboration,” *Pathol Biol (Paris)*, vol. 62, no. 2, pp. 108–117, 2014, doi: 10.1016/J.PATBIO.2014.01.002.

- [217] Y. Qi *et al.*, “TSG-6 released from intradermally injected mesenchymal stem cells accelerates wound healing and reduces tissue fibrosis in murine full-thickness skin wounds,” *J Invest Dermatol*, vol. 134, no. 2, pp. 526–537, 2014, doi: 10.1038/JID.2013.328.
- [218] H. T. Ong and R. J. Dilley, “Novel non-angiogenic role for mesenchymal stem cell-derived vascular endothelial growth factor on keratinocytes during wound healing,” *Cytokine Growth Factor Rev*, vol. 44, pp. 69–79, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.CYTOGFR.2018.11.002.
- [219] G. Pelizzo *et al.*, “Granulation tissue-derived mesenchymal stromal cells: a potential application for burn wound healing in pediatric patients,” *J Stem Cells Regen Med*, vol. 14, no. 1, pp. 53–58, Apr. 2018, doi: 10.46582/JSRM.1401007.
- [220] A. L. Lightner, Z. Wang, A. C. Zubair, and E. J. Dozois, “A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn’s Disease: Progress Made and Future Directions,” *Dis Colon Rectum*, vol. 61, no. 5, pp. 629–640, May 2018, doi: 10.1097/DCR.0000000000001093.
- [221] Q. Wu *et al.*, “Autologous platelet-rich gel combined with in vitro amplification of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to treat the diabetic foot ulcer: a case report,” *Ann Transl Med*, vol. 6, no. 15, pp. 307–307, Aug. 2018, doi: 10.21037/ATM.2018.07.12.
- [222] T. Kühn, M. Mezger, I. Hausser, R. Handgretinger, L. Bruckner-Tuderman, and A. Nyström, “High Local Concentrations of Intradermal MSCs Restore Skin Integrity and Facilitate Wound Healing in Dystrophic Epidermolysis Bullosa,” *Mol Ther*, vol. 23, no. 8, pp. 1368–1379, Aug. 2015, doi: 10.1038/MT.2015.58.
- [223] M. Portas *et al.*, “Use of Human Cadaveric Mesenchymal Stem Cells for Cell Therapy of a Chronic Radiation-Induced Skin Lesion: A Case Report,” *Radiat Prot Dosimetry*, vol. 171, no. 1, pp. 99–106, Sep. 2016, doi: 10.1093/RPD/NCW206.

- [224] S. Han, H. M. Sun, K. C. Hwang, and S. W. Kim, “Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells: Update on Clinical Utility and Efficacy,” *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, vol. 25, no. 2, pp. 145–152, 2015, doi: 10.1615/CRITREVEUKARYOTGENEEXPR.2015013057.
- [225] M. Rodbell and A. B. Jones, “Metabolism of isolated fat cells. 3. The similar inhibitory action of phospholipase C (*Clostridium perfringens* alpha toxin) and of insulin on lipolysis stimulated by lipolytic hormones and theophylline.,” *J Biol Chem*. 1966;241:140–2., 1966.
- [226] G. Astori *et al.*, “‘In vitro’ and multicolor phenotypic characterization of cell subpopulations identified in fresh human adipose tissue stromal vascular fraction and in the derived mesenchymal stem cells,” *J Transl Med*, vol. 5, p. 55, Oct. 2007, doi: 10.1186/1479-5876-5-55.
- [227] M. Sumi, M. Sata, N. Toya, K. Yanaga, T. Ohki, and R. Nagai, “Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis,” *Life Sci*, vol. 80, no. 6, pp. 559–565, Jan. 2007, doi: 10.1016/J.LFS.2006.10.020.
- [228] M. J. O. Varma *et al.*, “Phenotypical and functional characterization of freshly isolated adipose tissue-derived stem cells,” *Stem Cells Dev*, vol. 16, no. 1, pp. 91–104, Feb. 2007, doi: 10.1089/SCD.2006.0026.
- [229] N. H. Riordan *et al.*, “Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis,” *J Transl Med*, vol. 7, Apr. 2009, doi: 10.1186/1479-5876-7-29.
- [230] M. Zeyda *et al.*, “Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production,” *Int J Obes (Lond)*, vol. 31, no. 9, pp. 1420–1428, Sep. 2007, doi: 10.1038/SJ.IJO.0803632.
- [231] P. Allavena, A. Sica, G. Solinas, C. Porta, and A. Mantovani, “The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages,” *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 66, no. 1, pp. 1–9, Apr. 2008, doi: 10.1016/J.CRITREVONC.2007.07.004.

- [232] Y. Wang *et al.*, “Ex vivo programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease,” *Kidney Int*, vol. 72, no. 3, pp. 290–299, Aug. 2007, doi: 10.1038/SJ.KI.5002275.
- [233] K. McIntosh *et al.*, “The immunogenicity of human adipose-derived cells: temporal changes in vitro,” *Stem Cells*, vol. 24, no. 5, pp. 1246–1253, May 2006, doi: 10.1634/STEMCELLS.2005-0235.
- [234] D. Karussis and I. Kassis, “The potential use of stem cells in multiple sclerosis: An overview of the preclinical experience,” *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 110, no. 9, pp. 889–896, Nov. 2008, doi: 10.1016/J.CLINEURO.2008.02.008.
- [235] M. R. C. Greenwood and J. Hirsch, “Postnatal development of adipocyte cellularity in the normal rat,” *J Lipid Res*, vol. 15, no. 5, pp. 474–483, Sep. 1974, doi: 10.1016/S0022-2275(20)36767-5.
- [236] R. L. R. Van, C. E. Bayliss, and D. A. K. Roncari, “Cytological and enzymological characterization of adult human adipocyte precursors in culture,” *J Clin Invest*, vol. 58, no. 3, pp. 699–704, 1976, doi: 10.1172/JCI108516.
- [237] F. Simonacci, N. Bertozzi, M. P. Grieco, and E. Rapisio, “From liposuction to adipose-derived stem cells: indications and technique,” *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*, vol. 90, no. 2, p. 197, May 2019, doi: 10.23750/ABM.V90I2.6619.
- [238] M. J. Oedayrajsingh-Varma *et al.*, “Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure,” *Cytotherapy*, vol. 8, no. 2, pp. 166–177, May 2006, doi: 10.1080/14653240600621125.
- [239] M. Kurita *et al.*, “Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 121, no. 3, pp. 1033–1041, Mar. 2008, doi: 10.1097/01.PRS.0000299384.53131.87.

- [240] E. D. Rosen and B. M. Spiegelman, "Molecular Regulation of Adipogenesis," <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.145>, vol. 16, pp. 145–171, Nov. 2003, doi: 10.1146/ANNUREV.CELLBIO.16.1.145.
- [241] L. Sheng, M. Yang, H. Li, Z. Du, Y. Yang, and Q. Li, "Transplantation of adipose stromal cells promotes neovascularization of random skin flaps," *Tohoku J Exp Med*, vol. 224, no. 3, pp. 229–234, 2011, doi: 10.1620/TJEM.224.229.
- [242] D. You *et al.*, "Comparative study of autologous stromal vascular fraction and adipose-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury.," *Stem Cells Transl Med*, vol. 4, no. 4, pp. 351–358, Apr. 2015, doi: 10.5966/SCTM.2014-0161.
- [243] R. Mohammadi, S. Azizi, N. Delirez, R. Hobbenaghi, and K. Amini, "Transplantation of uncultured omental adipose-derived stromal vascular fraction improves sciatic nerve regeneration and functional recovery through inside-out vein graft in rats," *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, vol. 72, no. 2, pp. 390–396, Feb. 2012, doi: 10.1097/TA.0B013E31821181DD.
- [244] Y. S. Kim, H. J. Lee, Y. J. Choi, Y. Il Kim, and Y. G. Koh, "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?," <https://doi.org/10.1177/0363546514541778>, vol. 42, no. 10, pp. 2424–2434, Aug. 2014, doi: 10.1177/0363546514541778.
- [245] P. Gentile *et al.*, "A Comparative Translational Study: The Combined Use of Enhanced Stromal Vascular Fraction and Platelet-Rich Plasma Improves Fat Grafting Maintenance in Breast Reconstruction," *Stem Cells Transl Med*, vol. 1, no. 4, p. 341, Apr. 2012, doi: 10.5966/SCTM.2011-0065.

- [246] D. Garcia-Olmo *et al.*, “Treatment of enterocutaneous fistula in Crohn’s Disease with adipose-derived stem cells: a comparison of protocols with and without cell expansion,” *Int J Colorectal Dis*, vol. 24, no. 1, pp. 27–30, 2009, doi: 10.1007/S00384-008-0559-0.
- [247] P. Gentile, A. Orlandi, M. G. Scioli, C. Di Pasquali, I. Bocchini, and V. Cervelli, “Concise review: adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery,” *Stem Cells Transl Med*, vol. 1, no. 3, pp. 230–236, Mar. 2012, doi: 10.5966/SCTM.2011-0054.
- [248] V. Cervelli *et al.*, “Application of enhanced stromal vascular fraction and fat grafting mixed with PRP in post-traumatic lower extremity ulcers,” *Stem Cell Res*, vol. 6, no. 2, pp. 103–111, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.SCR.2010.11.003.
- [249] R. Bright, M. Bright, P. Bright, S. Hayne, and W. D. Thomas, “Migraine and tension-type headache treated with stromal vascular fraction: a case series,” *J Med Case Rep*, vol. 8, no. 1, p. 237, Jun. 2014, doi: 10.1186/1752-1947-8-237.
- [250] L. Casteilla, V. Planat-Benard, P. Laharrague, and B. Cousin, “Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update,” *World J Stem Cells*, vol. 3, no. 4, p. 25, Apr. 2011, doi: 10.4252/WJSC.V3.I4.25.
- [251] Q. Chang, J. Li, Z. Dong, L. Liu, and F. Lu, “Quantitative volumetric analysis of progressive hemifacial atrophy corrected using stromal vascular fraction-supplemented autologous fat grafts,” *Dermatologic Surgery*, vol. 39, no. 10, pp. 1465–1473, Oct. 2013, doi: 10.1111/DSU.12310.
- [252] S. R. Mehta, V. Suhag, M. Semwal, and N. Sharma, “Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances,” *Med J Armed Forces India*, vol. 66, no. 2, p. 158, 2010, doi: 10.1016/S0377-1237(10)80132-7.
- [253] T. J. FitzGerald *et al.*, “Radiation Therapy,” *Cancer: Prevention, Early Detection, Treatment and Recovery*, pp. 447–461, Oct. 2022, doi: 10.1002/9781119645214.ch24.

- [254] P. Mayles and J. C. Rosenwald, “Brachytherapy,” *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice*, pp. 1089–1091, Jan. 2023, doi: 10.1201/9781420012026.ptj.
- [255] R. Pötter *et al.*, “MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study,” *Lancet Oncol*, vol. 22, no. 4, pp. 538–547, Apr. 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1.
- [256] Y. Yamada *et al.*, “American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy,” *Brachytherapy*, vol. 11, no. 1, pp. 20–32, Jan. 2012, doi: 10.1016/J.BRACHY.2011.09.008.
- [257] Y. Lin, Y. Ouyang, Z. Lu, Y. Liu, K. Chen, and X. Cao, “Long-Term Outcomes of Three-Dimensional High-Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Early T-Stage Nasopharyngeal Carcinoma,” *Front Oncol*, vol. 9, no. APR, 2019, doi: 10.3389/FONC.2019.00278.
- [258] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, and K. W. Yeoh, “Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions,” *Int J Med Sci*, vol. 9, no. 3, p. 193, Feb. 2012, doi: 10.7150/IJMS.3635.
- [259] P. Maier, L. Hartmann, F. Wenz, and C. Herskind, “Cellular Pathways in Response to Ionizing Radiation and Their Targetability for Tumor Radiosensitization,” *Int J Mol Sci*, vol. 17, no. 1, Jan. 2016, doi: 10.3390/IJMS17010102.
- [260] A. Joubert and N. Foray, “[Intrinsic radiosensitivity and DNA double-strand breaks in human cells],” *Cancer Radiother*, vol. 11, no. 3, pp. 129–142, May 2007, doi: 10.1016/J.CANRAD.2007.01.003.
- [261] H. Majeed and V. Gupta, “Adverse Effects Of Radiation Therapy,” *StatPearls*, Sep. 2022, Accessed: Mar. 28, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/>

- [262] F. N. Bray, B. J. Simmons, A. H. Wolfson, and K. Nouri, "Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy," *Dermatol Ther (Heidelb)*, vol. 6, no. 2, p. 185, Jun. 2016, doi: 10.1007/S13555-016-0120-Y.
- [263] P. Rubin, C. J. Johnston, J. P. Williams, S. McDonald, and J. N. Finkelstein, "A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 33, no. 1, pp. 99–109, Aug. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(95)00095-G.
- [264] N. M. Kane and A. Oware, "Nerve conduction and electromyography studies," *J Neurol*, vol. 259, no. 7, pp. 1502–1508, Jul. 2012, doi: 10.1007/S00415-012-6497-3/TABLES/4.
- [265] Mericli AF and Clemens MW, *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 8th ed. LWW; 8th edition (July 3, 2019), 2019.
- [266] G. Althubaiti and C. E. Butler, "Abdominal wall and chest wall reconstruction," *Plast Reconstr Surg*, vol. 133, no. 5, 2014, doi: 10.1097/PRS.0000000000000086.
- [267] P. A. Thomas and L. Brouchet, "Prosthetic reconstruction of the chest wall," *Thorac Surg Clin*, vol. 20, no. 4, pp. 551–558, Nov. 2010, doi: 10.1016/J.THORSURG.2010.06.006.
- [268] K. A. Mansour *et al.*, "Chest wall resections and reconstruction: a 25-year experience," *Ann Thorac Surg*, vol. 73, no. 6, pp. 1720–1726, 2002, doi: 10.1016/S0003-4975(02)03527-0.
- [269] R. O. Dingman and L. C. Argenta, "Reconstruction of the Chest Wall," *Ann Thorac Surg*, vol. 32, no. 2, pp. 202–208, Aug. 1981, doi: 10.1016/S0003-4975(10)61032-6.
- [270] R. R. Chang *et al.*, "Reconstruction of complex oncologic chest wall defects: a 10-year experience," *Ann Plast Surg*, vol. 52, no. 5, pp. 471–479, May 2004, doi: 10.1097/01.SAP.0000122653.09641.F8.
- [271] P. M. McCormack, "Use of prosthetic materials in chest-wall reconstruction. Assets and liabilities," *Surg Clin North Am*, vol. 69, no. 5, pp. 965–976, 1989, doi: 10.1016/S0039-6109(16)44932-7.

- [272] T. E. Starzynski, R. K. Snyderman, and E. J. Beattie, "Problems of major chest wall reconstruction," *Plast Reconstr Surg*, vol. 44, no. 6, pp. 525–535, 1969, doi: 10.1097/00006534-196912000-00001.
- [273] A. Losken *et al.*, "A reconstructive algorithm for plastic surgery following extensive chest wall resection," *Br J Plast Surg*, vol. 57, no. 4, pp. 295–302, 2004, doi: 10.1016/j.bjps.2004.02.004.
- [274] P. G. Arnold and P. C. Pairolero, "Chest-wall reconstruction: an account of 500 consecutive patients," *Plast Reconstr Surg*, vol. 98, no. 5, pp. 804–810, 1996, doi: 10.1097/00006534-199610000-00008.
- [275] S. Rathinam, R. Venkateswaran, P. B. Rajesh, and F. J. Collins, "Reconstruction of the chest wall and the diaphragm using the inverted Y Marlex methylmethacrylate sandwich flap," *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 26, no. 1, pp. 197–201, Jul. 2004, doi: 10.1016/J.EJCTS.2004.03.022.
- [276] B. T. le Roux and D. M. Shama, "Resection of tumors of the chest wall," *Curr Probl Surg*, vol. 20, no. 6, pp. 345–386, 1983, doi: 10.1016/S0011-3840(83)80007-0.
- [277] C. E. Butler, H. N. Langstein, and S. J. Kronowitz, "Pelvic, abdominal, and chest wall reconstruction with AlloDerm in patients at increased risk for mesh-related complications," *Plast Reconstr Surg*, vol. 116, no. 5, pp. 1263–1275, Oct. 2005, doi: 10.1097/01.PRS.0000181692.71901.BD.
- [278] K. T. Campbell, N. K. Burns, C. N. Rios, A. B. Mathur, and C. E. Butler, "Human versus non-cross-linked porcine acellular dermal matrix used for ventral hernia repair: comparison of in vivo fibrovascular remodeling and mechanical repair strength," *Plast Reconstr Surg*, vol. 127, no. 6, pp. 2321–2332, Jun. 2011, doi: 10.1097/PRS.0B013E318213A053.
- [279] L. M. Boerma, M. Bemelman, and T. Van Dalen, "Chest wall reconstruction after resection of a chest wall sarcoma by osteosynthesis with the titanium MatrixRIB (Synthes) system," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 146, no. 4, pp. e37–e40, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.JTCVS.2013.05.010.

- [280] J. P. Berthet, L. Canaud, T. D'Annoville, P. Alric, and C. H. Marty-Ane, "Titanium Plates and Dualmesh: A Modern Combination for Reconstructing Very Large Chest Wall Defects," *Ann Thorac Surg*, vol. 91, no. 6, pp. 1709–1716, Jun. 2011, doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2011.02.014.
- [281] T. Iarussi, A. Pardolesi, P. Campese, and R. Sacco, "Composite chest wall reconstruction using titanium plates and mesh preserves chest wall function," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 140, no. 2, pp. 476–477, 2010, doi: 10.1016/J.JTCVS.2009.07.030.
- [282] P. G. Arnold and P. C. Pairolero, "Chest-wall reconstruction: an account of 500 consecutive patients," *Plast Reconstr Surg*, vol. 98, no. 5, pp. 804–810, 1996, doi: 10.1097/00006534-199610000-00008.
- [283] P. C. Pairolero, P. G. Arnold, and J. B. Harris, "Long-term results of pectoralis major muscle transposition for infected sternotomy wounds," *Ann Surg*, vol. 213, no. 6, pp. 583–590, 1991, doi: 10.1097/0000658-199106000-00008.
- [284] C. R. Hartrampf, M. Scheflan, and P. W. Black, "Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap," *Plast Reconstr Surg*, vol. 69, no. 2, pp. 216–224, 1982, doi: 10.1097/00006534-198202000-00006.
- [285] D. T. Netscher, F. Eladoumikdachi, and C. M. Goodman, "Rectus abdominis muscle flaps used successfully for median sternotomy wounds after ipsilateral internal mammary artery ligation.," *Ann Plast Surg*, vol. 47, no. 3, pp. 223–228, Sep. 2001, doi: 10.1097/0000637-200109000-00001.
- [286] J. B. Shrager *et al.*, "Omentum is highly effective in the management of complex cardiothoracic surgical problems," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 125, no. 3, pp. 526–532, Mar. 2003, Accessed: Mar. 29, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12658194/>

- [287] F. Nahai, R. P. Rand, T. R. Hester, J. Bostwick, and M. J. Jurkiewicz, "Primary treatment of the infected sternotomy wound with muscle flaps: a review of 211 consecutive cases," *Plast Reconstr Surg*, vol. 84, no. 3, pp. 434–441, 1989, doi: 10.1097/00006534-198909000-00009.
- [288] J. A. Van Garderen, T. Wiggers, and A. N. Van Geel, "Complications of the pedicled omentoplasty.," *Neth J Surg*, vol. 43, no. 5, pp. 171–174, Oct. 1991, Accessed: Mar. 29, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/1787902>
- [289] W. M. Davis, J. B. McCraw, and J. H. Carraway, "Use of a direct, transverse, thoracoabdominal flap to close difficult wounds of the thorax and upper extremity," *Plast Reconstr Surg*, vol. 60, no. 4, pp. 526–533, 1977, doi: 10.1097/00006534-197710000-00005.
- [290] T. F. Bury, G. P. Reece, N. A. Janjan, and M. J. McMurtrey, "Closure of massive chest wall defects after full-thickness chest wall resection," *Ann Plast Surg*, vol. 34, no. 4, pp. 409–414, 1995, doi: 10.1097/00000637-199504000-00013.
- [291] W. Dörr, C. S. Hamilton, T. Boyd, B. Reed, and J. W. Denham, "Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 52, no. 4, pp. 911–917, Mar. 2002, doi: 10.1016/S0360-3016(01)02721-3.
- [292] H. Majeed and V. Gupta, "Adverse Effects Of Radiation Therapy," *StatPearls*, Sep. 2022, Accessed: Mar. 29, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/>
- [293] G. W. Morgan, B. Pharm, and S. N. Breit, "Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 31, no. 2, pp. 361–369, Jan. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(94)00477-3.
- [294] S. McDonald, P. Rubin, T. L. Phillips, and L. B. Marks, "Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 31, no. 5, pp. 1187–1203, Mar. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(94)00429-O.

- [295] C. Taylor *et al.*, “Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data,” *J Clin Oncol*, vol. 36, no. 22, pp. 2288–2296, Aug. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.77.6351.
- [296] S. C. Darby *et al.*, “Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer,” *N Engl J Med*, vol. 368, no. 11, pp. 987–998, Mar. 2013, doi: 10.1056/NEJMOA1209825.
- [297] S. L. Zhang *et al.*, “Short-term outcomes and safety of radiotherapy for immediate breast reconstruction with autologous flap transfer following breast-conserving surgery,” *BMC Cancer*, vol. 21, no. 1, pp. 1–11, Dec. 2021, doi: 10.1186/S12885-021-07915-4/FIGURES/4.
- [298] Y. Benderli Cihan and H. Baykan, “Role of autologous fat graft in the treatment of radiotherapy toxicity,” *Nurs Palliat Care*, vol. 4, no. 1, 2019, doi: 10.15761/NPC.1000202.
- [299] N. S. Hwang, C. Zhang, Y. S. Hwang, and S. Varghese, “Mesenchymal stem cell differentiation and roles in regenerative medicine,” *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, vol. 1, no. 1, pp. 97–106, Jul. 2009, doi: 10.1002/WSBM.26.
- [300] L. S. Toledo and R. Mauad, “Fat Injection: A 20-Year Revision,” *Clin Plast Surg*, vol. 33, no. 1, pp. 47–53, Jan. 2006, doi: 10.1016/J.CPS.2005.08.002.
- [301] Y. Cao, Z. Sun, L. Liao, Y. Meng, Q. Han, and R. C. Zhao, “Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 332, no. 2, pp. 370–379, Jul. 2005, doi: 10.1016/J.BBRC.2005.04.135.
- [302] B. Teimourian, “Repair of soft-tissue contour deficit by means of semiliquid fat graft,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 78, no. 1, p. 123, 1986, doi: 10.1097/00006534-198607000-00029.
- [303] B. D. Rinker and K. S. Vyas, “Do stem cells have an effect when we fat graft?,” *Ann Plast Surg*, vol. 76, pp. S359–S363, 2016, doi: 10.1097/SAP.0000000000000658.

- [304] B. J. Faler, R. A. Macsata, D. Plummer, L. Mishra, and A. N. Sidawy, "Transforming Growth Factor- β and Wound Healing," <http://dx.doi.org/10.1177/153100350601800123>, vol. 18, no. 1, pp. 55–62, Mar. 2006, doi: 10.1177/153100350601800123.
- [305] J. Rehman *et al.*, "Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells," *Circulation*, vol. 109, no. 10, pp. 1292–1298, Mar. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1.
- [306] A. Luan *et al.*, "Cell-Assisted Lipotransfer Improves Volume Retention in Irradiated Recipient Sites and Rescues Radiation-Induced Skin Changes," *Stem Cells*, vol. 34, no. 3, pp. 668–673, Mar. 2016, doi: 10.1002/STEM.2256.
- [307] C. Nie, D. Yang, and S. F. Morris, "Local delivery of adipose-derived stem cells via acellular dermal matrix as a scaffold: A new promising strategy to accelerate wound healing," *Med Hypotheses*, vol. 72, no. 6, pp. 679–682, Jun. 2009, doi: 10.1016/J.MEHY.2008.10.033.
- [308] E. Y. Lee *et al.*, "Hypoxia-enhanced wound-healing function of adipose-derived stem cells: Increase in stem cell proliferation and up-regulation of VEGF and bFGF," *Wound Repair and Regeneration*, vol. 17, no. 4, pp. 540–547, Jul. 2009, doi: 10.1111/J.1524-475X.2009.00499.X.
- [309] M. Rietjens *et al.*, "Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer," *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, vol. 64, no. 4, pp. 477–483, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.bjps.2010.06.024.
- [310] E. Eltze *et al.*, "Radiation-induced capsule tissue reactions around textured breast implants in a rat model," *Breast*, vol. 15, no. 3, pp. 331–338, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.breast.2005.08.037.
- [311] O. P. Erpolat *et al.*, "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Reduces Radiation-Induced Periprosthetic Capsular Fibrosis," *J Surg Res*, vol. 263, pp. 167–175, Jul. 2021, doi: 10.1016/J.JSS.2021.01.033.
- [312] E. Komorowska-Timek, K. C. Oberg, T. A. Timek, D. S. Gridley, and D. A. G. Miles, "The effect of alloderm envelopes on periprosthetic capsule formation with and without radiation,"

Plast Reconstr Surg, vol. 123, no. 3, pp. 807–816, Mar. 2009, doi: 10.1097/PRS.0B013E318199EEF3.

- [313] K. Y. Zhang *et al.*, “Atorvastatin Ameliorates Radiation-Induced Cardiac Fibrosis in Rats,” <https://doi.org/10.1667/RR14075.1>, vol. 184, no. 6, pp. 611–620, Nov. 2015, doi: 10.1667/RR14075.1.
- [314] C. Horkan *et al.*, “Reduced Tumor Growth with Combined Radiofrequency Ablation and Radiation Therapy in a Rat Breast Tumor Model,” <https://doi.org/10.1148/radiol.2351040269>, vol. 235, no. 1, pp. 81–88, Apr. 2005, doi: 10.1148/RADIOL.2351040269.
- [315] T. Sønstevoid, C. A. Johannessen, and L. Stuhr, “A rat model of radiation injury in the mandibular area,” *Radiation Oncology*, vol. 10, no. 1, pp. 1–11, Jun. 2015, doi: 10.1186/S13014-015-0432-6/FIGURES/9.
- [316] A. A. Harb *et al.*, “Creation of a Rat Lower Limb Lymphedema Model,” *Ann Plast Surg*, vol. 85, no. S1 Suppl 1, pp. S129–S134, Jul. 2020, doi: 10.1097/SAP.0000000000002323.