

Derleme

Ortopedide Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları

Abdurrahim Gözen, Seyyid Şerif Ünsal, Mehmet Ata Gökalp

Özet

Kök hücre, çoğalabilme ve farklılaşma potansiyeli taşıması sebebiyle birçok hücre tipine dönüşebilmektedir. Kök hücrenin bu özelliği birçok bilimsel araştırma konusu olmuştur. Günümüzde kök hücre miyokard enfarktüsü sonrası kullanılabilirliği gibi ortopedide de birçok kullanım alanı mevcuttur. Mezenkimal kök hücreleri kemik kırıklarının kaynamasında, kırık dokuların rejenerasyonunda, menisküs tamirinde, sinir onarımında, tendon ve kas onarımında başarılı olarak kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mezenkimal Kök Hücre, tendon, kemik, kırık dokular

Kök hücre, canlılarda kendini yenileyebilen ve farklılaşma yeteneği olan hücredir. İhtiyaç duyulduğunda çoğalabilen ve farklı görevlere sahip hücrelere dönüşebilen hücrelere kök hücre denir. Güncel anlamda mezenkimal kök hücre (MKH) ilk defa 1999 yılında Pittenger ve arkadaşları tarafından kemik iliğinden köken alıp uyaranlarla osteoblastik, adipositik ve kondrositik yönde farklılaşabilen fibroblastoid hücre tipi olarak tanımlanmıştır (1). MKH'ler için ana kaynak kemik iliğidir. Bununla beraber MKH'ler kemik iliği dışında birçok dokudan da izole edilebilmektedir. Kemik, kas dokusu, diş pulpası ve maksillofasial dokular, karaciğer, lipoaspirasyon materyalleri, kordon kanı, kordon stroması, plasenta, amniyon sıvısı, sinovial sıvı, hatta periferik kandan da adezyon özellikleri nedeniyle ayrıştırılarak çoğaltılabilmeleri mümkündür. MKH'ler günümüzde endometriyum ve adet kanından da izole edilmiştir (2). Mezenkimal kök hücrelerin bölünerek yeni hücreler meydana getirebilme kabiliyeti ve yüksek seviyede farklılaşabilme özelliği bulunmaktadır. (Şekil 1). Bu özellikleri sayesinde birçok hasarlı doku tamirinde kullanımları mümkündür. Günümüzde bu konu gittikçe popülerite kazanmış olup bu konuyla ilgili

çalışmaların artmasıyla tendon, kemik, kırık dokular, sinir gibi ortopedik dokuların hasarında kullanımı bildirilmekle beraber medulla spinalis, miyokard ve böbrek gibi ortopedi dışındaki alanlarda hasarlı organlarda da kullanımı bildirilmektedir (3-9).

Mezenkimal kök hücrelerin (MKH); diabette, kalp, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, kemik ve konnektif doku hastalıklarında ve bazı otoimmün hastalıklarda kullanımına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (10,11). Bu çalışmada güncel literatür eşliğinde mezenkimal kök hücrelerinin tendon defekti modelinde ve çeşitli ortopedik alanlarındaki uygulamalarını derlemeyi amaçladık.

Mezenkimal kök hücrelerinde, ortopedide ilk kullanıldıkları 1951 yılından beri özellikle metabolik kemik hastalıkları ve kırık onarımı ile kemik rejenerasyonu alanlarında oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (10). Bununla beraber MKH'ler ortopedide birçok farklı alanda kullanılma fırsatı bulmuşlardır. Bunlar; kemik onarımı, kırık dokuların tamiri, menisküs tamiri, kas-tendon tamiri ve sinir tamiridir.

Mezenkimal Kök Hücrelerinin Kemik Tamirinde Kullanımı

Tüm kırıkların %5-10'unun geç kaynaması ya da kaynamaması klinik olarak yeni tedavi modelleri gereksinimini doğurmuştur (12,13). MKH'lerin invitro olarak osteogenik potansiyelleri ortaya konulduktan sonra invivo olarak osteoblastik aktiviteleri ve kemik formasyonuna katkılarını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (11,14,15). Kemik rejenerasyonu osteogenezis, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteopromosyon ile sağlanır. Yoğun kemik iliği aspiratları ve kültüre edilmiş MKH ile

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

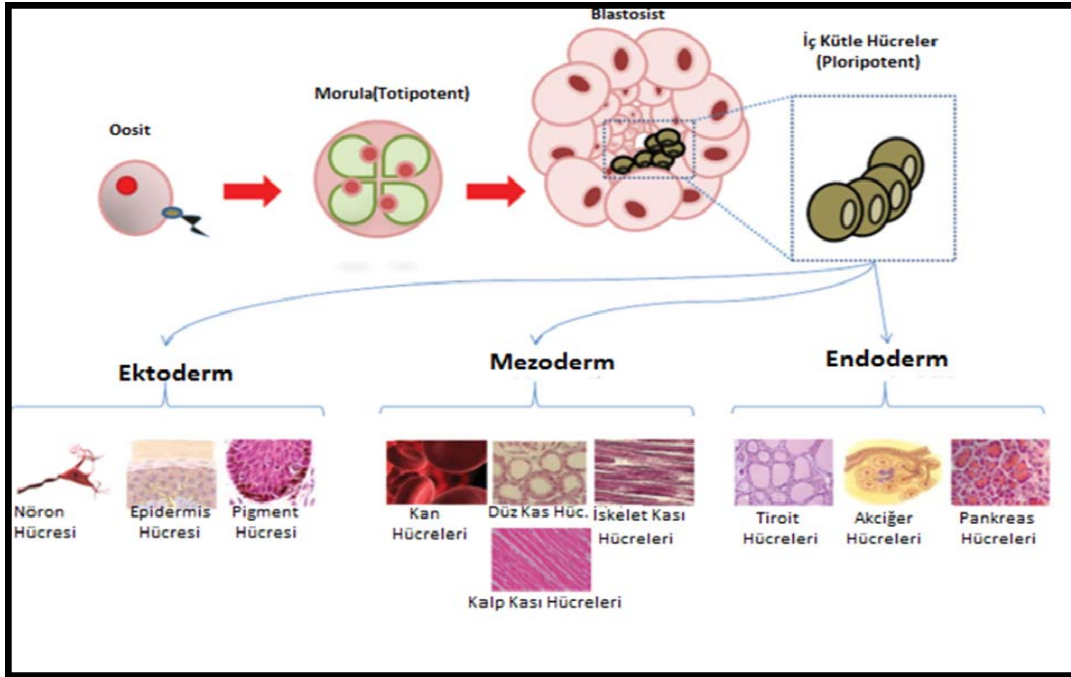
Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Abdurrahim Gözen

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye
Telefon: 0 532 274 32 47

E-mail: abdurrahimgozen@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 03.07.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 09.07.2014



Şekil 1. Kök Hücrenin Gelişim ve Değişim Aşamaları

yapılan çalışmalardan olumlu sonuçlar alınmış olup Taguchi ve ark. (16) kemik iliği hücrelerinin invivo hareketi ve tamire olan katkısını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada farelerin femurlarında oluşturulan kırıkları takiben kuyruk veninden verilen kemik iliği hücrelerine bağlı olarak kallus dokusunun belirgin şekilde oluştuğu ve bunun kesin olarak mezenkimal kök hücrelerle ilgili olduğu ortaya konulmuştur (16,17). Ural ve ark. (18) tavşanların tibialarında kırık oluşturduktan sonra lokal olarak MKH uygulanan grupta klinik ve radyolojik olarak iyileşmenin daha erken olduğunu bildirmişlerdir. Hideka ve ark. (19) yaptıkları bir çalışmada kemik iliği hücrelerinin uygulandığı vertebral kırık bölgesinde %80 daha iyi kaynama ve füzyon olduğunu bildirmişlerdir. MKH uygulamaları zamanla spongioz otogreftlere alternatif olabilecek gibi görünmektedir.

MKH uygulamaları sadece kırık kaynaması üzerinde etkili olmayıp fizis yaralanmalarında da etkili olmaktadır. Proksimal tibia fizis hatlarında defekt oluşturulan tavşanlarda defekt bölgesine TGF β 3 ile kültüre edilmiş MKH implante edilmiş olan gruptaki tavşanlarda angulasyon deformitesi diğer grupta belirgin angulasyon deformitesi olduğu Ahn ve ark. (20) tarafından bildirilmiştir. MKH uygulaması yapılacak yeni çalışmalarla birlikte fizis yaralanmalarında da iyi bir tedavi seçeneği olabilecektir. Sistemik metabolik kemik hastlıklarında da MKH uygulamaları oldukça ümitlendiricidir. Pereira ve

ark. (21) osteogenezis imperfektalı farelerde, Horwitz ve ark. (22,23) ise benzer şekilde osteogenezis imperfektalı çocuklarda MKH verilmesi sonrası kemiklerde tip-1 kollojen üretimi, osteoblastik farklılaşma ve kemik mineral dansitesinde artma olduğunu göstermişlerdir. Gebelik döneminde verilen MKH'lerin ise ağır osteogenezis imperfektalı bir fetusta hastalığın çok hafiflemesini sağladığı ve doğum sonrası da ciddi hastalık tablosu oluşumunu engellediği bildirilmiştir (24).

Mezenkimal Kök Hücrelerinin Kıkırdak Tamirinde Kullanımı

Kıkırdak hasarına bağlı ortaya çıkan ortopedik hastalıklar neredeyse kırıklar kadar geniş bir alanı işgal etmektedir. Eklemlerde meydana gelen kıkırdak hasarının kendi kendine iyileşme ihtimali avasküler yapısından dolayı minimaldir (25). Travmatik veya dejeneratif nedenlerle meydana gelen kıkırdak hasarının tedavi seçenekleri konservatif ve invaziv yöntemlerin yanında yeni tedavi modalitelerini de içermektedir. Tatebe ve ark. (26) tam kat kondraldefekt oluşturdukları tavşan dizlerine MKH uygulayarak değerlendirmeler yapmışlar ve makroskopik histolojik ve immünfloresan incelemeler ile MKH'lerin hem kondrojenik hem de osteojenik differansiyasyonunu göstermişlerdir. Aynı zamanda tam kat kartilaj oluşumunu da gözlemlemişlerdir. MKH kemik ve kıkırdak tamirinde önemli bir role sahiptirler. Literatürde yapılmış olan çalışmalarda romatoid

artrit, senil osteoartrit, hemofilik artropati, reaktif artrit ve osteokondritis dissekans gibi başlıca kıkırdak hasarına yol açan hastalıklarda MKH uygulamaları önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (27). MKH'ler ile kıkırdak tamirlerinde başarılı insan çalışmaları da bildirilmiştir. Wakitani ve ark. (28) yüksek tibial osteotomi yapılan osteoartritli 24 hastanın 12'sinin dizine otolog MKH enjekte edip diğer 12 hastaya ise MKH enjekte etmeden 42 hafta sonra artroskopik olarak muayene edildiğinde MKH enjekte edilen grubun kondral defektlerinin daha iyi kapandığı gözlenmiş olmakla birlikte klinik olarak fark bulunamamıştır. Bu çalışmalar ışığında güncel tedavi metodlarının kıkırdak hasarı tamirinde yeterli olmadığı görülmekte ve MKH çalışmalarının daha çok mesafe katedeceğini tahmin etmekteyiz.

Mezenkimal Kök Hücrelerinin Menisküs Tamirinde Kullanımı

Diz eklemine önemli bir komponentini oluşturan menisküsler vücudun yük dağılımında ve diz eklemi stabilizasyonunda önemli bir rol oynar (29). Menisküs yırtıklarının cerrahi tedavisi santral ve periferik zonlara göre tamir ya da rezeksiyondur (30,31). Bununla beraber MKH uygulamaları ile avasküler olan periferik yırtıkların iyileşme olanakları da artmıştır. İzuta ve ark. (32) tavşanda avasküler zonda oluşturulan lezyonların; Abdel-Hamid ve ark. (33) menisküsleri çıkarılan köpeklerde; Murphy ve ark. (34) ise kıkırdak defekti oluşturulmuş, medial menisküsleri çıkarılmış ve çapraz bağları koparılmış keçi dizlerinde MKH uygulaması sonrası belirgin şekilde iyileşme bulguları rapor etmişlerdir. Menisküs dejenerasyonuna karşı kullanılan tedavi seçenekleri giderek artmakta ve hücre içermeyen scaffoldlar, gen tedavisi, intra-artiküler MKH hücre implantasyonu, onarılabılır yırtıklar için yapıstırıcılar ve parsiyel ya da total olarak recombinant yöntemlerle üretilmiş menisküs replasmanı gibi tedavi modaliteleri ortaya çıkmıştır (35,36). Günümüze kadar yapılan bir çok çalışmadan gelecekte menisküs hastalıklarında MKH uygulamalarının oldukça iyi gelişmeler gösterebileceği anlaşılmaktadır.

Mezenkimal Kök Hücrelerinin Kas-Tendon Tamirinde Kullanımı

MKH uygulamaları kas ve tendon yaralanmalarında da oldukça yaygın hale gelmektedir. Ortopedi alanında daha çok tendon iyileşmesi üzerine MKH uygulaması çalışmaları yoğunlaşmıştır. Chong ve ark. (37) Dresler ve ark. (38) ayrı olarak yaptıkları çalışmalarda MKH'nin tavşanlarda aşıl tendon iyileşmesi üzerine olumlu etkiler sağladığını bildirmişlerdir.

Henrigou ve ark. (39) artroskopik rotator manşet tamiri esnasında MKH uygulaması yapılan 45 hastanın tamamının 6 ay içerisinde, MKH uygulanmayan 45 hastanın ise %67'sinin (30 hasta) 6 ay içerisinde iyileştiği ultrason ve MRI ile ortaya konulmuş ve zamanla rerüptür oranının azaldığını bildirilmişlerdir (39). MKH'nin kas alanındaki uygulamaları daha çok kardiomyopati ve miyokard enfarktüsü sonrası kalp kası rejenerasyonu ile ilgili olsa da muskuler distrofi ve myopatilerde de MKH uygulaması ile ilgili ışık saçan çalışmalar yapılmıştır (5,6,40-43). Selek ve ark. (44) tendon onarımı sırasında nüks yırtıkları azaltmak için MKH uygulamasının antiapoptotik etkileri sayesinde tendon gücünü arttırdığını ve MKH uygulamasının tendon iyileşmesinin geç dönemlerinde de perkutan olarak etkili bir şekilde uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Gelecekte MKH'lerinin kas ve tendon hasarlarında kullanımı kök hücrelerinin regülasyonu ve koordinasyonunun açıklanmasıyla daha iyi yerlere gelebilecektir.

Mezenkimal Kök Hücrelerinin Sinir Tamirinde Kullanımı

MKH'lerinin sinir dokusuna dönüşebilme potansiyeli ile ilgili yapılan çalışmalar da oldukça heyecan vericidir. Siyatik sinirde hasar oluşturulan ratlarda nöral kök hücre transplantasyonu sonrası parsiyel motor fonksiyon yaptırıcı hedef kaslara uzanan aksonal yapılar gösterilmiştir (45). Park ve ark. (48) tarafından hipoksik iskemide dolaşımda ilk olarak nöral kök hücrelerinin yükseldiği ve iskemik bölgeye göç ederek nöral hücrelere farklılaştıkları ortaya konulmuştur (46).

Mezenkimal Kök Hücrelerinin Kord(Medulla Spinalis) Tamirinde Kullanımı

Kord hasarı daha çok öldürücü ya da sakatlık bırakan yaralanmalar sonrası meydana gelmektedir. MKH'lerinin cord yaralanmalarında kullanılması ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça umut verici olarak görülmektedir. Hofstetter ve ark. (47) cord hasarlı ratlarda yaptıkları çalışmada MKH uygulaması sonrası iyileşme bulguları, Park ve ark. (48) ise komplet spinal kord hasarlı altı hastada hasarlı bölgeye MKH nakli yapılarak hastalarda ameliyattan hemen sonra duyu almada iyileşmeler ve 3-7 ay sonra da önemli oranda motor iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Gao ve ark. (49) spinal cord hasarlı ratlarda metilprednisolon ile birlikte amniotik membran kökenli MKH'lerinin hasarlı bölgeye transplantasyonunun cordda ikincil hasarın önlenmesi ve fonksiyonel iyileşmeye katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.

Mezenkimal Kök Hücrelerinin Osteonekroz Tedavisinde Kullanımı

Osteonekroz özellikle yaşamın ikinci ve dördüncü dekatlarında sistemik steroid kullanımına bağlı veya başka nedenlerle ortaya çıkabilmektedir (50). Osteositlerde adipozitlerin anormal proliferasyonu ve yağ birikimi, yüksek intraosseoz kan basıncı ve kan dolaşımı bozukluklarına sebep olarak femur başı osteonekrozisi ile sonuçlanır (51). Femur başı osteonekrozunun tedavisi invaziv ve non invaziv yöntemleri içermekte olup amaç femur başında oluşabilecek şekil bozukluklarını önlemek ve dejeneratif değişiklikleri olabildiğince geciktirmektir. Femur başında çökmenin olmadığı ve tutulum yüksek dereceli olmayan olgularda kor dekompresyon sonuçları genellikle iyi olarak bildirilmiştir (52,53). MKH nakli, osteonekroz tedavisinde ilk olarak 1990'larda uygulanmaya başlamış ve iyi sonuçlar bildirilmiştir (54). MKH naklinin osteonekroz tedavisinde etkili olması, nakledilen MKH'lerin femur başında gösterdiği osteojenik etkiye bağlıdır (55).

Mezenkimal Kök Hücrelerinin Diabetik Ayakta Kullanımı

Ciltte meydana gelen yaralar etyolojik olarak çok çeşitlidir ve tedavileri bu yaraların tiplerine göre değişmektedir. Kronik cilt yaraları genelde ameliyat sonrası iyileşmeyen yaralar, bası yaraları, venöz veya diabetik yaralar ve yanık sonrası iyileşmeyen yaralardır (56). Normal dokuda yaranın iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodelizasyon safhalarından oluşur (57). Kronik cilt yaralarında ise yara iyileşmesi inflamatuvar fazda durmuştur. Diabetik ayak; diabet hastalarında amputasyon ve sakatlıkla sonuçlanan önemli ve ciddi komplikasyonlardan biridir. Diabetik ayaklı ülserli yarası olan ratlarda yapılan çalışmada insan umbilical cord kaynaklı MKH yara yerine implantasyonu sonrası yarada önemli oranda azalma olduğu yayınlanmıştır (58,59). Aynı şekilde adipoz doku kaynaklı MKH uygulamasının yapıldığı diabetik ayak ülserlerinde de tümoral etki riskiyle birlikte olumlu sonuçlar olabileceği bir çok çalışmada vurgulanmıştır (60-63). Whiteley ve ark. (64) periferik vasküler hastalık nedeniyle iskemiye giden ayakta umblikal kord kanından elde edilmiş MKH uygulaması sonrası kan akımında artış ve nekroza gidişte azalma gözlemlemişlerdir. Bir çok alanda olduğu gibi diabetik ayakta da MKH uygulamasının umut verici olmakla beraber daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Sonuç

Kök hücre konusunda literatürde son yıllarda yapılmış çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda tek başına MKH uygulaması olmakla beraber, gen tedavisi ve doku mühendisliği ile kombine edilen çalışmalar da önemli bir yer tutmaktadır. Kök hücrelerin çoğalabilme ve farklılaşabilme yetenekleri onların sadece olumlu yönlerde etkilerinin olmadığını bununla beraber tümoral etkilerinin de direkt ya da salgıladıkları büyüme faktörleri sayesinde indirekt olarak olumsuz etkiler oluşturabileceği göz ardı edilmemelidir. MKH konusu ortopedi ve diğer tıp dallarında yapılan literatür taramalarında oldukça heyecan verici bulgularla karşımıza çıksa da hala tam olarak açıklığa kavuşturulacak bir çok noktanın olduğu aşikardır. MKH bugüne kadar bir çok alanda kullanılmış olup olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Gelecekte bu veriler ışığında daha çok çalışma yapılacağını, daha verimli ve daha etkin sonuçların ortaya çıkacağını tahmin etmekteyiz.

Applications of Mesenchymal Stem Cell in Orthopaedic Conditions

Abstract

Stem cells have the potential of proliferation and differentiation due turning into many cell types. This property of stem cells has been the subject for many scientific researches. Nowadays, stem cells can be used for myocardial infarction in cardiology. Also mesenchymal stem cells can be used in Orthopaedics for fracture healing, cartilage regeneration, meniscal repair, nerve repair, tendon and muscle repair successfully.

Key words: *Mesenchymal stem cell, tendon, bone, cartilage*

Kaynaklar

1. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284(5411):143-147.
2. Ding DC(1), Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant* 2011; 20(1):5-14.
3. Lakshminpathy U, Verfaillie C. Stem cell plasticity. *Blood Rev* 2005; 19(1):29-38.
4. Choi JS, Leem JW, Lee KH, Kim SS, Suh-Kim H, Jung SJ, et al. Effects of human mesenchymal stem cell transplantation combined with polymer on functional recovery following spinal cord hemisection in rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 2012; 16(6):405-411.

5. de Silva R, Lederman RJ. Delivery and tracking of therapeutic cell preparations for clinical cardiovascular applications. *Cytherapy* 2004; 6(6):608-614.
6. Kawada H, Fujita J, Kinjo K, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, et al. Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Blood* 2004; 104(12):3581-3587.
7. Salem HK, Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells* 2010; 28(3):585-596.
8. Lee JW, Kim YH, Kim SH, Han SH, Hahn SB. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells and its clinical applications. *Yonsei Med J* 2004; 45 Suppl:41-47.
9. Patel DM, Shah J, Srivastava AS. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Stem Cells Int* 2013; 2013:496218.
10. Undale A, Fraser D, Hefferan T, Kopher RA, Herrick J, Evans GL, et al. Induction of Fracture Repair by Mesenchymal Cells Derived from Human Embryonic Stem Cells or Bone Marrow. *J Orthop Res* 2011; 29(12):1804-1811.
11. Otto WR, Rao J. Tomorrow's skeleton staff: mesenchymal stem cells and the repair of bone and cartilage. *Cell Prolif* 2004; 37(1):97-110. 37:97-110.
12. Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(6):940-956.
13. Moltó FG, Myers TJ, Weis JA, Longobardi L, Li T, Yan Y, et al. Mesenchymal Stem Cells Expressing Insulin-like Growth Factor-I (MSCIGF) Promote Fracture Healing and Restore New Bone Formation in Irs1 Knock-out Mice: Analyses of MSCIGF Autocrine and Paracrine Regenerative Effects. *Stem Cells* 2011; 29(10): 1537-1548.
14. Javazon E. H., K. J. Beggs, A. W. Flake: Mesenchymal stem cells: paradoxes of passaging. *Exp. Hematol* 2004; 32(5):414-425.
15. Kılıç E, Ceyhan T, Çetinkaya DU. İnsan kemik iliği kaynaklı mezenkimal stromal hücrelerin kırıkta ve kemik hücrelerine farklılaşma potansiyelinin değerlendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007; 41(4):295-301.
16. Taguchi K, Ogawa R, Migita M, Hanawa H, Ito H, Orimo H: The role of bone marrow-derived cells in bone fracture repair in a green fluorescent protein chimeric mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 ; 27; 331(1):31-36.
17. Shirley D, Marsh D, Jordan G, McQuaid S, Li G. Systemic recruitment of osteoblastic cells in fracture healing. *J Orthop Res* 2005; 23(5):1013-1021.
18. Ural AU, Demiralp B, Avcu F, Yurttaş Y, Canpolat E, Can B, et al. Allojenik mezenkimal kök hücrelerin tavşan tibial segmentel kemik defekti tamirinde kullanımı. *Turkish Journal of Hematology. Supplement* 2004; 21 (3):48.
19. Hidaka C, Goshi K, Rawlins B, Boachie-Adjei O, Crystal RG: Enhancement of spine fusion using combined gene therapy and tissue engineering BMP-7-expressing bone marrow cells and allograft bone. *Spine* 2003; 28(18):2049-2057.
20. Ahn JI, Terry Canale S, Butler SD, Hasty KA.: Stem cell repair of physal cartilage. *J Orthop Res* 2004; 22(6):1215-1221.
21. Pereira RF, O'Hara MD, Laptev AV, Halford KW, Pollard MD, Class R, et al. Marrow stromal cells as a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(3):1142-1147.
22. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001; 97(5):1227-1231.
23. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999; 5(3):309-313.
24. Doğanay M, Gürcan B, Olşen CA, Darka İ, Alban D. Hastalıklara yeni yaklaşım: Mezenkimal Kök Hücre. tip.baskent.edu.tr.
25. Gurusinge S, Strappe P. Gene Modification of Mesenchymal Stem Cells and Articular Chondrocytes to Enhance Chondrogenesis. *BioMed Research International Volume* 2014, Article ID 369528.
26. Tatebe M, Nakamura R, Kagami H, Okada K, Ueda M. Differentiation of transplanted mesenchymal stem cells in a large osteochondral defect in rabbit. *Cytherapy* 2005; 7(6):520-530.
27. Sonomoto K, Yamaoka K, Tanaka Y. An Approach to Bone and Cartilage Repair of Rheumatoid Arthritis by Mesenchymal Stem Cells. *J UOEH* 2014; 36(2):141-146.
28. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10(3):199-206.
29. Kurzweil PR, Friedman MJ. Meniscus: Resection, repair, and replacement. *Arthroscopy* 2002; 18(2 Suppl 1):33-39.
30. Yoon KH, Park KH. Meniscal Repair. *Knee Surg Relat Res* 2014; 26(2):68-76.
31. Jeong HJ, Lee SH, Ko CS. Meniscectomy. *Knee Surg Relat Res* 2012; 24(3):129-136.

32. Izuta Y, Ochi M, Adachi N, Deie M, Yamasaki T, Shinomiya R. Meniscal repair using bone marrow-derived mesenchymal stem cells: experimental study using green fluorescent protein transgenic rats. *Knee* 2005; 12(3):217-223.
33. Abdel-Hamid M, Hussein MR, Ahmad AF, Elgezawi EM. Enhancement of the repair of meniscal wounds in the redwhite zone (middle third) by the injection of bone marrow cells in canine animal model. *Int J Exp Pathol* 2005; 86(2):117-123.
34. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(12):3464-3474.
35. Scotti C, Hirschmann MT, Antinolfi P, Martin I, Peretti GM. Meniscus repair and regeneration: review on current methods and research potential. *Eur Cell Mater* 2013; 26: 150-170.
36. Lee HP, Kaul G, Cucchiari M, Madry H. Nonviral gene transfer to human meniscal cells. Part I: transfection analyses and cell transplantation to meniscus explants. *Int Orthop*. 2014 Jun 25.
37. Chong AK, Ang AD, Goh JC, Hui JH, Lim AY, Lee EH, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells influence early tendon-healing in a rabbit achilles tendon model. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(1):74-81.
38. Dressler MR, Butler DL, Boivin GP. Effects of age on the repair ability of mesenchymal stem cells in rabbit tendon. *J. Orthop Res* 2005; 23(2):287-293.
39. Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, Zilber S, Duffiet P, Chevallier N, Rouard H. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: a case-controlled study. *Int Orthop*. 2014 Jun 7.
40. Haudek SB, Xia Y, Huebener P, Lee JM, Carlson S, Crawford JR, et al. Bone marrow-derived fibroblast precursors mediate ischemic cardiomyopathy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(48):18284-18289.
41. Arguero R, Careaga-Reyna G, Castano-Guerra R, Garrido- Garduno MH, Magana-Serrano JA, de Jesus Nambo-Lucio M. Cellular autotransplantation for ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. Preliminary report. *Arch Med Res* 2006; 37(8):1010-1014.
42. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8):1928-1942.
43. De Bari C, Dell'Accio F, Vandenabeele F, Vermeesch JR, Raymackers JM, Luyten FP. Skeletal muscle repair by adult human mesenchymal stem cells from synovial membrane. *J Cell Biol* 2003; 160(6):909-918.
44. Selek Ö, Buluç L, Müezzinoğlu B, Ergün RE, Ayhan S, Karaöz E. Mezenkimal kök hücrelerin anti-apoptotik etkileri ve tendon iyileşmesi (Hayvan çalışması). *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014; 48(2):187-195.
45. Gao J, Coggeshall RE, Tarasenko YI, Wu P. Human neural stem cell-derived cholinergic neurons innervate muscle in motoneuron deficient adult rats. *Neuroscience* 2005; 131(2):257-262.
46. Park KI, Hack MA, Ourednik J, Yandava B, Flax JD, Stieg PE, et al. Acute injury directs the migration, proliferation, and differentiation of solid organ stem cells: evidence from the effect of hypoxia-ischemia in the CNS on clonal "reporter" neuralstem cells. *Exp Neurol* 2006; 199(1):156-178.
47. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. Marrow stromal cells form guidingstrands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(4):2199-1204.
48. Park HC, Shim YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, Park HS. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 2005; 11(5-6):913-122.
49. Gao S, Ding J, Xiao HJ, Li ZQ, Chen Y, Zhou XS, Wang JE, Wu J, Shi WZ. Anti-inflammatory and Anti-apoptotic Effect of Combined Treatment with Methylprednisolone and Amniotic Membrane Mesenchymal Stem Cells After Spinal Cord Injury in Rats. *Neurochem Res*. 2014 Jun 3.
50. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(2):94-124.
51. Li J, Wang Y, Li Y, Sun J, Zhao G. The effect of combined regulation of the expression of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and calcitonin gene-related peptide on alcohol-induced adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol Cell Biochem* 2014; 392(1-2):39-48.
52. Aaron RK: Concepts of the pathogenesis of osteonecrosis. *Tech Orthop* 16:101-104,2001.
53. Zhao D, Cui D, Wang B, Tian F, Guo L, Yang L, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone* 2012; 50(1):325-330.
54. Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a

- prospective controlled study. *Bone* 2011; 49(5):1005-1009.
55. Shi D, Sun Y, Yin J, Fan X, Duan H, Liu N, et al. Cajan leaf combined with bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Exp Ther Med* 2014; 7(6):1471-1475.
56. Hassan WU, Greiser U, Wang W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing. *Wound Repair Regen* 2014; 22(3):313-325.
57. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg* 2004; 28(3):321-326.
58. Zhou N, Wang QP, Jin XF, Hou ZL, Peng BK, Dan QQ, et al. [Effect of human umbilical mesenchymal stromal cells implantation on the BDNF expression in diabetic foot rats]. [Article in Chinese] *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013; 44(6):931-934.
59. Wang Y, Dan QQ, Wang QP, Zhou N, Jin XF, Hou ZL, et al. [Human umbilical mesenchymal stromal cells repairs diabetic foot in rats associated with VEGF expressional change]. [Article in Chinese] *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014; 45(1):29-33.
60. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004; 109(10):1292-1298.
61. Moustakas A, Heldin CH. Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci* 2007; 98(10):1512-1520.
62. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449(7162):557-563.
63. Hassan WU, Greiser U, Wang W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing. *Wound Repair Regen* 2014; 22(3):313-325.
64. Whiteley J, Bielecki R, Li M, Chua S, Ward MR, Yamanaka N, et al. An expanded population of CD34+ cells from frozen banked umbilical cord blood demonstrate tissue repair mechanisms of mesenchymal stromal cells and circulating angiogenic cells in an ischemic hind limb model. *Stem Cell Rev* 2014; 10(3):338-350.