

# Matične stanice u estetskoj i regenerativnoj kirurgiji

---

Stančić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:376758>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Stančić**

**MATIČNE STANICE U ESTETSKOJ I  
REGENERATIVNOJ KIRURGIJI**



**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za plastično-rekonstruktivnu kirurgiju i kirurgiju dojke Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Ante Dujmovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

MSC – eng. *mesenchymal stem cell* (mezenhimska matična stanica)

AD-MSC – eng. *adipose derived mesenchymal stem cell* (mezenhimska matična stanica masnog tkiva)

BM-MSC – eng. *bone marrow mesenchymal stem cell* (mezenhimska matična stanica koštane srži)

AFT – eng. *autologous fat transfer* (autologni transfer masti)

CAL – eng. *cell assisted lipotranfer* (lipotranfer uz pomoć stanica)

SVF – eng. *stromal vascular fraction* (stromalna vaskularna frakcija)

VEGF – eng. *vascular endothelial growth factor* (čimbenik rasta vaskularnog endotela)

TGF- $\beta$  – eng. *transforming growth factor- $\beta$*  (transformirajući čimbenik rasta- $\beta$ )

PDGF – eng. *platelet-derived growth factor* (trombocitni faktor rasta)

FGF – eng. *fibroblast growth factor* (čimbenik rasta fibroblasta)

bFGF – eng. *basic fibroblast growth factor* (osnovni čimbenik rasta fibroblasta)

HGF – eng. *hepatocyte growth factor* (hepatocitni faktor rasta)

SDF-1 – eng. *stromal cell-derived factor 1* (faktor stromalnih stanica -1)

ALCL – eng. *anaplastic large cell lymphoma* (anaplastični limfom velikih stanica)

PRP – eng. *platelet-rich plasma* (plazma bogata trombocitima)

IL-10 – interleukin-10

ECM – eng. *extracellular matrix* (izvanstanični matriks)

MMP – eng. *matrix metalloproteinase* (matriks metaloproteinaza)

TIMP – eng. *tissue inhibitors of metalloproteinase* (tkivni inhibitor matriks metaloproteinaze)

ROS – eng. *reactive oxygen species* (reaktivni oblici kisika)

RNS – eng. *reactive nitrogen species* (reaktivni oblici dušika)

CTGF – eng. *connective tissue growth factor* (čimbenik rasta vezivnog tkiva)

TNF- $\alpha$  – eng. *tumour necrosis factor alpha* (tumor nekrotizirajući faktor alfa)

IFN- $\gamma$  – eng. *interferon gamma* (interferon gama)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. MATIČNE STANICE .....</b>	<b>1</b>
1.1. Svojstva matičnih stanica .....	1
1.2 Vrste matičnih stanica .....	1
1.3. Primjena matičnih stanica u medicini.....	3
1.4. Izvori matičnih stanica u estetskoj i regenerativnoj kirurgiji .....	4
<b>2. LIPOTRANSFER S MATIČNIM STANICAMA .....</b>	<b>5</b>
2.1. Tehnike lipotransfera .....	5
2.2. Postupak lipotransfera.....	6
2.3. Funkcija matičnih stanica .....	7
<b>3. MATIČNE STANICE U ESTETSKOJ KIRURGIJI DOJKE.....</b>	<b>8</b>
3.1. Primjena matičnih stanica .....	8
3.1.1. Povećanje dojki matičnim stanicama.....	8
3.1.2. Hibridna operacija dojki .....	10
3.1.3. Popravak nakon povećanja dojki .....	11
3.1.4. Rekonstrukcija dojki .....	11
3.2. Komplikacije .....	11
<b>4. MATIČNE STANICE U ESTETSKOJ KIRURGIJI LICA.....</b>	<b>12</b>
4.1. Pomlađivanje .....	12
4.2. Povećanje usana .....	13
4.3. Popravak deformiteta čeljusti .....	14
<b>5. MATIČNE STANICE U REGENERATIVNOJ KIRURGIJI .....</b>	<b>15</b>
5.1. Primjena matičnih stanica .....	15
5.2 Funkcija matičnih stanica .....	17
<b>ZAHVALE.....</b>	<b>18</b>
<b>LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>23</b>

## SAŽETAK

### MATIČNE STANICE U ESTETSKOJ I REGENERATIVNOJ KIRURGIJI

**Autor:** Klara Stančić

Primjena matičnih stanica u estetskoj i regenerativnoj kirurgiji s vremenom je postala sve više prihvatljivija i popularnija. Matične stanice imaju sposobnost samoobnove, no pokazuju i potencijal diferencijacije u različite tipove drugih stanica. Matične stanice se koriste u raznim grana medicine, te je njihova primjena raznolika. Omogućuju razumijevanje patogeneze mnogih bolesti, koriste se u ispitivanju lijekova, te kao terapija kod degenerativnih, kroničnih i upalnih bolesti. Također nadomještaju dijelove tkiva i organa koji su oštećeni ili omogućuju potpunu regeneraciju istih. U estetskoj i regenerativnoj kirurgiji najviše se upotrebljavaju matične stanice podrijetlom iz masnog tkiva jer su dostupne, jednostavne za izolaciju, te imaju velik potencijal diferencijacije u masne stanice. Lipotransfer je procedura kojom se prikuplja masno tkivo s mjesta gdje je estetski nepoželjno, te se nakon prikupljanja obrađuje i transferira na željeno mjesto. Lipotransfer se može provoditi s matičnim stanicama i bez matičnih stanica. Prednost korištenja matičnih stanica zajedno s lipotransferom je ta što matične stanice pridonose dugotrajnosti transferirane masti. Njihova funkcija je proadipogena i proangiogena. U estetskoj kirurgiji matične stanice se najviše koriste u svrhu povećanja dojki. Povećanje dojki se provodi lipotransferom s matičnim stanicama ili kao hibridna operacija. Također koriste se u rekonstrukciji dojke nakon mastektomije i radioterapije. Danas se lipotransfer s matičnim stanicama često koristi u svrhu pomlađivanja, povećanja usana, te u korekciji deformacija čeljusti. U regenerativnoj kirurgiji matične stanice koriste se u liječenju ožiljaka i fibroze. Matične stanice imaju široki terapijski potencijal u estetskoj i regenerativnoj kirurgiji. Daljnja istraživanja mogla bi doprinijeti boljem razumijevanju njihove primjene i razvoju novih terapijskih strategija.

Ključne riječi: matične stanice, lipotransfer, povećanje dojki, fibroza

## **SUMMARY**

### **STEM CELLS IN AESTHETIC AND REGENERATIVE SURGERY**

**Author:** Klara Stančić

The use of stem cells in cosmetic and regenerative surgery has become more acceptable and popular over time. Stem cells have the ability to self-renew, but they also show the potential to differentiate into different types of other cells. Stem cells are used in a variety of medical fields, and their application is diverse. They enable the understanding of the pathogenesis of many diseases, are used in drug testing and as therapy for degenerative, chronic, and inflammatory diseases. They also replace damaged parts of tissues and organs or allow for their complete regeneration. In aesthetic and regenerative surgery, stem cells derived from adipose tissue are mostly used because they are available, easy to isolate, and have a great potential for differentiation into fat cells. Lipotransfer is a procedure by which fat tissue is collected from a place where it is aesthetically undesirable, and after it is collected, it is processed and transferred to the desired place. Lipotransfer can be performed with or without stem cells. The advantage of using stem cells together with lipotransfer is that the stem cells contribute to the longevity of the transferred fat. Their function is proadipogenic and proangiogenic. The most common use of stem cells in aesthetic surgery is for breast augmentation. Breast augmentation is done either through stem cell lipotransfer or hybrid surgery. They are also used in breast reconstruction after mastectomy and radiation therapy. Today, stem cell lipotransfer is often used to correct wrinkles, restore volume in the cheekbones and cheeks, reduce dark circles, improve skin tone, elasticity and quality, enlarge lips, and correct jaw deformities. In regenerative surgery, stem cells are used in the treatment of scars and fibrosis. Stem cells have a wide therapeutic potential in aesthetic and regenerative surgery. Further research could contribute to a better understanding of their applications and the development of new therapeutic strategies.

**Key words:** stem cells, lipotransfer, breast augmentation, fibrosis



# 1. MATIČNE STANICE

## 1.1. Svojstva matičnih stanica

Matične stanice su nediferencirane stanice koje imaju sposobnost proliferacije, samoobnove, te diferencijacije u druge vrste stanica. Kada se matična stanica podijeli, svaka nova stanica ima mogućnost ostati matična stanica ili se pretvori u novu vrstu stanice. Prema potentnosti razlikujemo totipotentne, pluripotentne i multipotentne matične stanice. Totipotentne matične stanice mogu se razviti u bilo koju vrstu stanice i pomoću njih može nastati cijeli organizam. Mogu se izolirati od stadija oplodene jajne stanice, pa sve do morule. Pluripotentne matične stanice imaju sposobnost razviti se u stanice sva tri zametna listića, ali nemaju sposobnost razviti se u stanice izvanembrijskog tkiva, pa s pomoću njih ne može nastati cijeli organizam. Mogu se izolirati iz unutrašnje nakupine stanica blastociste. Multipotentne matične stanice imaju sposobnost razviti se u nekoliko vrsta stanica tkiva ili organa iz kojeg potječu (1–3). Postoji i posebna skupina stanica koja se zove inducirane pluripotentne matične stanice. Nastaju ekspresijom određenih transkripcijskih faktora unutar zrelih stanica tkiva i organa koji su poznati kao glavni regulatori pluripotentnosti. Glavni regulatori pluripotentnosti mijenjaju ekspresiju drugih gena u somatskim stanicama, te one poprimaju osobine pluripotentnih stanica (3,4).

## 1.2 Vrste matičnih stanica

Matične stanice se s obzirom na podrijetlo mogu podijeliti u 4 vrste stanica: embrionalne matične stanice, fetalne matične stanice, matične stanice pupčane vrpce i adultne matične stanice.

Embrionalne matične stanice podrijetlom su iz unutrašnje nakupine stanica blastociste, koja nastaje 4-5 dana nakon oplodnje jajne stanice. To su pluripotentne stanice koje se mogu razviti u stanice sva tri zametna listića, ali se ne mogu diferencirati u stanice ekstraembrionalnog tkiva, što znači da ne mogu stvoriti placentu.

Fetalne matične stanice su primitivne stanice podrijetlom iz tkiva i organa fetusa. U mozgu fetusa nalaze se matične stanice iz kojih se razvijaju neuroni i glija stanice, dok se hematopoetske fetalne matične stanice nalaze u krvi fetusa, placenti i pupčanoj vrpci.

Matične stanice pupčane vrpce su hematopoetske matične stanice koje se nalaze u krvi pupčane vrpce. Razlikuju se po svojim svojstvima od hematopoetskih matičnih stanica koštane srži i periferne krvi. Imaju duže telomere, te ih obilježava veća frekvencija proliferacije. Također u pupčanoj vrpci se nalazi matriks koji se još naziva Whartonova sluz. U njoj se nalaze mezenhimalne matične stanice (2).

Adultne matične stanice su nediferencirane stanice i nalaze se među diferenciranim stanicama tkiva i organa. Područja unutar tkiva i organa u kojima su smještene matične stanice nazivaju se niše matičnih stanica. Adultne matične stanice su multipotentne stanice. Nakon diobe mogu se regenerirati ili diferencirati u više vrsta stanica tkiva i organa u kojima se nalaze. To omogućuje da se tkiva i organi obnave nakon oštećenja ili da se samo održava njihova struktura i funkcija (2,3).

Hematopoetske matične stanice su vrsta adultnih matičnih stanica. Mezodermalnog su podrijetla i tijekom embrionalnog razvoja smještaju se u području koštane srži, jetre i žumanjčane vreće. Nakon rođenja uglavnom su smještene u koštanoj srži. Od njih nastaju različite vrste krvnih stanica. Nakon što uđu u diobu jedna od stanica kćeri zadržava obilježja matične stanice, a druga se diferencira u jednu od dvije vrste prastanica. Prva vrsta prastanica je mijeloidna prastanica. Od nje nastaju eritrociti, megakariociti, eozinofili, bazofili, neutrofil, monociti, te dendritičke stanice. Druga vrsta prastanica je limfoidna prastanica. Od nje nastaju limfociti T, limfociti B i NK stanice (5,6).

Mezenhimalne matične stanice spadaju u skupinu adultnih matičnih stanica. Prisutne su u stromi koštane srži u kojoj se nalaze i druge vrste stanica kao što su retikulociti, adipociti,

osteoblasti, endotelne stanice, makrofagi i glatke mišićne stanice. Također mezenhimalne matične stanice se mogu naći i u periostu, koži i masnom tkivu. Iz njih se može razviti kost, hrskavica, ligament, tetiva, mišić i masno tkivo.

Crijevne matične stanice su multipotentne adultne matične stanice smještene u Lieberkühnovim kriptama. Njihova je funkcija obnova epitelnih stanica crijeva, koja se odvija neprestano i u brzim ciklusima.

Epidermalne matične stanice su stanice koje se nalaze u bazalnom sloju epidermisa. One se kontinuirano dijele, putuju prema površini i diferenciraju se. Na taj način koža se obnavlja, a dlaka raste.

Postoje dvije regije centralnog živčanog sustava u kojima se mogu naći nakupine živčanih matičnih stanica. To su subventrikularna zona prednjeg mozga i dentatna brazda hipokampusa. In vivo živčane matične stanice sposobne su proizvesti samo neurone, dok su in vitro sposobne proizvesti i oligodendrocite, te astrocite (2).

### **1.3. Primjena matičnih stanica u medicini**

Matične stanice omogućuju razumijevanje patogeneze mnogih bolesti, koriste se u ispitivanju lijekova, te kao terapija kod degenerativnih bolesti. Također nadomještaju dijelove tkiva i organa koji su oštećeni ili omogućuju potpunu regeneraciju istih (5). Istraživanja su pokazala da pomažu u liječenju bolesti kao što su diabetes mellitus, kronična mijeloična leukemija, ciroza, plućna fibroza, Crohnova bolest, srčano zatajenje, neurološke degenerativne bolesti, te upalne bolesti.

Regeneracija tkiva i organa smatra se najvažnijom funkcijom matičnih stanica, te bi to moglo pridonijeti transplantacijskoj medicini, pošto je potreba za transplantabilnim tkivima i organima mnogo veća od dostupnih količina (3,5).

Dijabetes tip 1 je autoimuna bolest u kojoj vlastiti imunološki sustav uništava beta stanice gušterače, što rezultira smanjenim stvaranjem inzulina. Provedena su istraživanja u kojima je dokazano da se humane pluripotentne matične stanice mogu diferencirati u uništene beta stanice gušterače (7).

Hematopoetske matične stanice pupčane vrpce i koštane srži koriste se u liječenju leukemije, limfoma, multiplog mijeloma i teške kombinirane imunodeficijencije. Prednost matičnih stanica pupčane vrpce prema matičnim stanicama koštane srži je izostanak bolesti presatka protiv domaćina. Kod osoba koje boluju od leukemije matične stanice koštane srži transplantiraju se u optjecajni sustav oboljele osobe, kao i se matične stanice pupkovine od majke koja je pohranila stanice (1,2).

Provedena su istraživanja na miševima koja ukazuju na to da transplantacijom mezenhimalnih matičnih stanica iz strome koštane srži u srce koje je oštećeno infarktom, može dovesti do poboljšanja kliničke slike jer se matične stanice diferenciraju u stanice srčanog mišića, te mogu potaknuti stvaranje novih krvnih žila (8).

Matične stanice mogle bi postati jedan od načina liječenja degenerativnih bolesti mozga kao što su Alzheimerova i Parkinsonova bolest. U Parkinsonovoj bolesti to rezultira nekontroliranim pokretima. Matične stanice bi nadomjestile te gubitke, što bi rezultiralo prestankom tegoba. Embrionalne matične stanice su jedine do sad koje su testirane i uspjele su se diferencirati u stanice koje nadomještaju gubitke u ciljanim područjima mozga (5).

#### **1.4. Izvori matičnih stanica u estetskoj i regenerativnoj kirurgiji**

Izvori matičnih stanica u estetskoj i regenerativnoj kirurgiji su masno tkivo i koštana srž. To su mezenhimske matične stanice (MSC). Mezenhimske matične stanice masnog tkiva (AD-MSC) se češće koriste nego mezenhimske matične stanice koštane srži (BM-MSC). AD-MSC se lakše

izoliraju i postupak je manje invazivan. Izolacija AD-MSK je uspješnija. Također AD-MSK pokazuju veći potencijal diferencijacije u masne stanice, te veći kapacitet proliferacije. (9,10).

## **2. LIPOTRANSFER S MATIČNIM STANICAMA**

### **2.1. Tehnike lipotransfera**

Lipotransfer se može provoditi bez matičnih stanica ili s matičnim stanica. Lipotransfer bez matičnih stanica se zove autologni transfer masti (AFT), dok se lipotransfer s matičnim stanicama zove lipotransfer uz pomoć stanica (CAL). Obje tehnike daju prirodnije rezultate nego druge tehnike u estetskoj kirurgiji. AFT karakterizira veća resorpcija masti nakon lipotransfera nego kod CAL-a, te varira između 25-75 %. Uzrok te povećane resorpcije leži u apoptozi, nekrozi i likvefakciji masnih stanica. Resorpcija se prvo javlja u centralnom dijelu lipotransferiranog područja i napreduje prema periferiji, jer se revaskularizacija nakon lipotransfera prvo javlja na periferiji i napreduje prema središtu. Na temelju toga lipotransferirano područje se dijeli u tri zone. Centralni dio zove se „nekrotična zona“, periferni dio se zove „zona preživljavanja“, dok se dio između te dvije zone zove „regenerativna zona“. Udio resorbiranog područja se može smanjiti da se transfer masti provodi u manjim volumenima, te bi se time povećao omjer površine i volumena transferirane masti.

Prednost CAL-s je u tome što je transferirana mast dugotrajnija jer AD-MSK imaju veću sposobnost preživljenja hipoksičnih uvjeta koji su prisutni u početku kada transferirana mast nije vaskularizirana. Također AD-MSK imaju proangiogeni učinak, što pridonosi smanjenju hipoksičnih uvjeta (11,12).

Postoje 3 tehnike lipotransfera s obzirom na to da li se koristi nano-fat, micro-fat ili macro-fat. Radi se o 3 vrste biofilera koje se razlikuju s obzirom na veličinu prerađenih masnih jedinica, pa tako razlikujemo nanolipofiling, mikrolipofiling i makrolipofiling.

Nanolipofiling je tehnika kod koje se koristi nano-fat. Nano-fat su AD-MSK promjera između 400 i 600  $\mu\text{m}$ . Ta tehnika se koristi kod liječenja ožiljaka od akni, u smanjenju bora i kao mezoterapijsko sredstvo kod microneedling metode. Mikrolipofiling je metoda koja koristi micro-fat. Micro-fat su stanice promjera 1 mm ili manje. Najčešće se koristi kod gubitka volumena temporalne regije, u smanjenju nazolabijalnih bora, te u korekciji gornjih i donjih kapaka, obraza i brade. Makrolipofiling je tehnika koja koristi macro-fat. Macro-fat su stanice promjera većeg od 1 mm. Koristi se kod povećanja grudi i stražnjice (13).

## **2.2. Postupak lipotransfera**

AFT tehnika lipotransfera može se podijeliti u 3 koraka: 1. sakupljanje lipoaspirata, 2. obrada lipoaspirata, 3. implantacija. Sakupljanje masti može se izvesti ručnom aspiracijom ili liposukcijom pod niskim tlakom. Odabir mjesta s kojeg će se skupljati aspirat ovisi o volumenu tkiva ciljanog mjesta i o preferencijama pacijenta. Najčešće se uzima s mjesta gdje je estetski mast nepoželjna, kao što su trbuh, bedra i natkoljenice, te se tako dodatno postiže poželjan estetski rezultat i oblikovanje tijela. Također preporučuje se korištenje svježeg sakupljenog lipoaspirata, jer je održivost pohranjenog lipoaspirata smanjena. Međutim lipoaspirat se može smrznuti u kontroliranim uvjetima, uz dodatak kriozaštitnog sredstva. Obrada lipoaspirata uključuje pročišćavanje i centrifugiranje lipoaspirata, pritom se izbjegava kontakt sa zrakom, te se minimizira oštećenje masnih stanica. Cilj centrifugiranja je odvojiti srednju i donju fazu od gornje faze lipoaspirata, jer se u gornjoj fazi nalaze proteaze, lipaze i lipidi koji mogu uništiti masne stanice (11,12).

CAL tehnika lipotransfera se očituje po tome što se AD-MSK izdvajaju iz sakupljenog lipoaspirata. Prilikom sakupljanja lipoaspirata koriste se tanke kanile koje ne oštećuju tkivo jer je važno sačuvati u masnom tkivu što veći broj AD-MSK. Nakon što se lipoaspirat sakupi prolazi proces centrifugiranja. Centrifugiranjem se koncentriraju AD-MSK, tako što se odvaja

sadržaj krvi i uljni dio od masti i AD-MSK, što pridonosi preživljenju transplantanta masti. 50% centrifugiranog lipoaspirata koristi se za dobivanje stromalne vaskularne frakcije (SVF). SVF se može dobiti enzimatskim ili mehaničkim putem. Enzimatskim putem centrifugirani lipoaspirat se obrađuje djelovanjem kolagenaze, te nakon toga slijedi još nekoliko ciklusa centrifugiranja. Mehanički način dobivanja SVF-a je kombinacija centrifugiranja i filtriranja kroz 0.2 $\mu$ m filter. Dobiveni SVF je heterogena populacija stanica, koja se sastoji od hematopoetskih matičnih stanica, endotelnih stanica, pericita i AD-MSK, a ne sadrži adipocite. AD-MSK su u interakciji s ostalim stanicama unutar SVF-a, što pridonosi preživljenju transplantanta masti. Na kraju se SVF spaja s preostalim 50% centrifugiranog lipoaspirata, te zajedno čine transplantant masti, koji se ubrizgava na željeno mjesto koje se želi korigirati (11). Transplantant masti ubrizgava se potkožno, periglandularno, premuskularno ili intramuskularno u više smjerova i ravnina. Izbjegava se ubrizgavanje u žljezdano tkivo jer je gusto, te postoji veći rizik od razvoja infekcije i time se smanjuje rizik od maligne transformacije (14).

### **2.3. Funkcija matičnih stanica**

Najvažnije funkcije AD-MSK tijekom lipotransfera su proangiogena i adipogena. U uvjetima hipoksije AD-MSK parakrino luče faktore rasta: VEGF, TGF- $\beta$ , PDGF, FGF, HGF i SDF-1. Rezultat je diferencijacija AD-MSK u glatke mišićne stanice i endotelne stanice (11). U roku od 48 do 72 sata stvaraju se pupoljci novih kapilara i krvne žile koje prožimaju nove masne stanice te ih opskrbljuju kisikom i hranjivim tvarima, zbog čega tkivo postaje stabilno, te masne stanice rastu i povećavaju volumen željenog mjesta (15).

### **3. MATIČNE STANICE U ESTETSKOJ KIRURGIJI DOJKE**

#### **3.1. Primjena matičnih stanica**

##### **3.1.1. Povećanje dojki matičnim stanicama**

Povećanje dojki implantatima je jedan od najčešće izvođenih zahvata u plastičnoj kirurgiji. Bez obzira na popularnost postoji rizik od komplikacija. Oko 20% žena nakon povećanja dojki implantatima doživljava neke od komplikacija kao što su: asimetrija, pomicanje implantanta, boranje i mreškanje, kasni hematomi, kontrakture, te pojava benignih i malignih tumora. Jedan o tumora koji se može pojaviti je anaplastični limfom velikih stanica (ALCL). To je tip T staničnog limfoma koji se pojavljuje oko implantanta. Najčešće se otkrije tijekom revizijske operacije zbog boli i oteknuća dojke uzrokovanih seromom. Također postoji mogućnost rupture implantanta, no za pacijente koji nisu doživjeli komplikacije, desetogodišnja održivost implantata bez rupture iznosi 83-85%. Zbog mogućnosti da će u budućnosti nakon primarne operacije biti potrebna revizijska operacija, financijski aspekt isto treba uzeti u obzir prilikom odabira tehnike povećanja dojki (16).

Kod povećanja dojki transplantiranom masti komplikacije i potreba za revizijskim operacijama javljaju se rjeđe u usporedbi s tehnikom povećanja dojki implantatima. U usporedbi s implantantima kod kojih je povećanje volumena dojke odmah nakon procedure očito i stabilno, kod transplantirane masti, ciljani volumen dojke nije odmah reprezentativan i stabilan. Tijekom vremena dolazi do resorpcije masnih stanica. Uzrok tome leži u nedovoljnoj vaskularizaciji, upalnoj reakciji na transplantiranu mast, oštećenju masnih stanica mehaničkim stresom, te povećanom tlaku unutar tkiva, što dovodi do smanjene kapilarne perfuzije. Tijekom prve godine



nakon procedure, zadrži se 55-82% od ukupnog volumena. Većina gubitka volumena događa se unutar 3 mjeseca od procedure (14).

Postoji više načina kako produžiti trajnost transplantanta masti. Neki od tih su dodatak inzulina, VEGF, PRP i AD-MSK. U procesu povećanja dojki CAL tehnika pokazala se superiornijom u odnosu na AFT tehniku jer je stopa preživljenja transplantata masti veća. AD-MSK produžuju trajnost transplantanta masti tako što se diferenciraju u masne stanice i time regeneriraju masno tkivo, diferenciraju se u endotelne stanice i tako promoviraju angiogenezu, luče faktore rasta i potiču smanjenje hipoksije, te se samoobnavljaju. Ne postoji određen broj AD-MSK koji je potreban da bi se održala zadovoljavajuća razina preživljenja transplantirane masti. No veća količina AD-MSK pridonosi da je edem dojke nakon procedure manji, te da volumen dojke duže vrijeme bude održan (17).

CAL tehnika stekla je svjetsku popularnost, prvenstveno zbog jednostavnosti i zbog prirodnog rezultata (18). Dojke su trajne, jer masne stanice koje ne podliježu resorpciji ostaju trajno prisutne u dojkama. Nema reakcije odbacivanja, kao što se može dogoditi kod tehnike implantantom. Lakši je postoperativni tijek. Na mjestu uzimanja masti rezovi su minimalni, a ožiljci su također minimalni ili ih nema. Može se pojaviti bolnost, edem i hematoma. Mjesto gdje je ubrizgan transplantant masti nije bolno, no može se javiti edem i hematoma. Dojke zadržavaju osjet na dodir. Nakon 1-2 tjedan pacijent se smije vratiti svojim obavezama. Sam zahvat duže traje od klasične zahvata ugradnje implantanta. Konačan izgled se može vidjeti tek nakon 6 mjeseci. Dojke se mogu povećati samo za 1 konfekcijski broj. Ako pacijent želi da se dojke povećaju za više od jednog broja potrebni su dodatni zahvati koji se smiju napraviti tek nakon 6 mjeseci od prvog zahvata. Ako pacijent nije zadovoljan s volumenom ili oblikom dojki, također su potrebni dodatni zahvati. Nedostatak ove tehnike je i moguća pojava asimetrije dojki (15).

### 3.1.2. Hibridna operacija dojki

Hibridna operacija dojki podrazumijeva upotrebu kombinacije implantanta i lipotransfera. Rezultat su prirodno oblikovane dojke. To se postiže tako što implantant daje volumen, a mast daje oblik, te skriva rubove implantanta. Implantant koji se koristi može biti manje veličine, pošto lipotransfer isto djelomično sudjeluje u stvaranju volumena, te se na taj način ostvaruje mogućnost za popravljavanje potencijalnih asimetrija lipotransferom. Također korištenje implantanta manje veličine smanjuje rizik od pucanja, a dodatno masno tkivo štiti implantant od vanjskih mehaničkih čimbenika. Kod hibridne operacije dojke je dovoljno staviti implantant ispod masnog tkiva dojke, nije potrebno stavljati ispod pektoralnog mišića. Time je oporavak brži i manji je rizik od komplikacija kao što su: slabljenje pektoralnog mišića, pomicanje implantanta tijekom kontrakcije pektoralnog mišića i double-bubble deformitet.

Kandidati za takvu vrstu operaciju su pacijentice koje su mršave i nemaju dovoljnu količinu potkožnog tkiva u dojkama. Samim implantantom se može postići dobar volumen i projekcija dojki, ali se ne mogu dovoljno dobro sakriti rubovi implantanta, te se ne može postići zadovoljavajući oblik i simetrija dojki. Pacijentice koje su mršave, a žele povećati dojke za više od jednog konfekcijskog broja, ova tehnika za povećanje dojki je za njih prihvatljiva, pošto takve osobe često nemaju dovoljno masnog tkiva s kojim bi samostalno dobile zadovoljavajući volumen dojki. Također korisna je kod pacijentica čije su dojke smještene prema sternumu ili jako sa strane.

Proces hibridne operacije sastoji se od 2 ključna koraka: liposukcija, koja je praćena lipotransferom i ugradnja implantanta. Liposukcija započinje stvaranjem jako malog reza u području mjesta uzimanja masti. Kroz rez se uvodi aspiracijska kanila, izvodi neka od preferirajućih tehnika liposukcije, te se tako sakuplja mast. Sakupljena mast se pročišćava i obrađuje, tako da bude spremna za lipotransfer. Nakon toga slijedi drugi korak. Napravi se mali

inframamarni rez, te se stvori prepektoralni džep u koji će se ugraditi implantant. Odabir veličine implantanta ovisi o željama pacijentice, ali i o količini masnog tkiva koja se može sakupiti liposukcijom. Nakon što se implantant uspješno postavio, rez se zatvara resorptivnim šavovima. Vidljivost ožiljka koji nastane ovisi o tipu kože, te o tome da li je pacijentica pušač ili ne. Zadnji dio zahvata je lipotransfer (19–23).

### 3.1.3. Popravak nakon povećanja dojki

Nakon povećanja dojki implantantima, moguće je da rubovi implantanta budu vidljivi. Također moguće je da se stvore neravnine, te da nastane asimetrija. U takvim situacijama korisna je CAL tehnika, koja će popuniti tkivo dojke, te će riješiti nezadovoljavajući ishod povećanja dojki implantantima (24).

### 3.1.4. Rekonstrukcija dojki

CAL tehnika koristi se u rekonstrukciji dojki nakon mastektomije dojke zahvaćene karcinomom ili nakon profilaktičke mastektomije dojke koja nije zahvaćena karcinomom. Koristi se u korekciji izgleda dojke nakon poštedne operacije dojke, te u popravku kvalitete kože i tkiva nakon radioterapije. Nakon operacije dojke zahvaćene karcinomom i ciklusa zračenja, tretirano područje može promijeniti boju, te konzistenciju i elasticitet tkiva i kože. Također tretirano područje može biti napeto, bolno, te se javlja ograničenje pokreta. CAL tehnika osim što estetski korigira nepravilnosti dojke i poboljšava stanje kože, pridonosi smanjenju napetosti i boli, te povećava pokretljivost zahvaćenog područja (25).

## 3.2. Komplikacije

Svaka kirurška procedura može rezultirati komplikacijom, tako i lipotransfer. Najčešće komplikacije su infekcija, ciste, mikrokalcifikati i masna nekroza. Kod pacijentica koje su imale karcinom dojke postoji zabrinutost oko CAL tehnike u smislu da će AD-MSK potaknuti razvoj novog karcinom i da će se karcinom teže dijagnosticirati. Ne postoji znanstveni dokaz da AD-

MSC potiču ponovnu pojavu karcinoma ili pojavu karcinom de novo. Također ne postoji znanstveni dokaz da CAL-tehnika lipotransfera rezultira otežanom dijagnostikom karcinom dojke (14).

## **4. MATIČNE STANICE U ESTETSKOJ KIRURGIJI LICA**

### **4.1. Pomlađivanje**

Starenjem se gubi mast u području lica, što dovodi do gubitka volumena. Također starenjem dolazi do promjene u organizaciji kolagena. Rezultat je smanjenje kvalitete, tonusa i elastičnosti kože, te pojava kožnih nabora i bora. Vanjski faktori kao što su UV zračenje uzrokuju fotostarenje kože, tako što induciraju iregularne pigmentacije kože, što dodatno mijenja njezin izgled. U podlozi starenja su molekularne i stanične promjene, tako da jedina prava i učinkovita terapija čiji je učinak pomlađivanje mora djelovati na razini molekula i stanica. Fileri poboljšavaju volumen lica, te je rezultat pomlađivanje, ali to nije anti-aging terapija u pravom smislu te riječi.

AD-MSK su stanice koje luče citokine i faktore rasta kao što su: VEGF, PDGF i TGF- $\beta$ . Na taj način stimuliraju fibroblaste na stvaranje kolagena, što rezultira remodeliranjem kolagena. Također luče VEGF, bFGF i HGF koji stimuliraju stvaranje endotelnih stanica, što rezultira stvaranjem novih kapilara i krvnih žila tj. angiogenezom. AD-MSK imaju kritičnu ulogu u reguliranju imunološkog odgovora. Imaju imunomodulatorna svojstva koja im omogućuju supresiju imunološkog odgovora. Reguliraju funkciju stanica koje sudjeluju u imunološkom odgovoru, tako što luče protuupalne citokine kao što su: IL-10 i TGF- $\beta$ . Sposobnost AD-MSK, da luče citokine i faktore rasta, čini ih dobrim kandidatom za anti-aging terapiju. Matične stanice nisu imune na proces starenja, te je njihova funkcija regulirana okolinom u kojoj se nalaze. Smanjenje funkcije matičnih stanica starenjem posljedica je niza čimbenika. Od

egzogenih čimbenika vrijedno je spomenuti UV zračenje i ionizirajuće zračenje, a od endogenih čimbenika važno je nakupljanje reaktivnih oblika kisika, te skraćivanje telomera.

Danas se lipotransfer s AD-MSK koristi u korekciji bora, vraćanja volumena u području jagodica i obraza, u smanjenju podočnjaka, te u poboljšanju tonusa, elastičnosti i kvalitete kože. Također danas je jako popularna upotreba hijaluronskih filera u svrhu pomlađivanja. Prednosti hijaluronskih filera su što je rezultat odmah vidljiv, jednostavna je primjena, te je oporavak kraći, no integracija filera je lošija u usporedbi s lipotransferom obogaćenim s AD-MSK (13,26).

Glavne kirurške indikacije lipotransfera obogaćenog s AD-MSK za pomlađivanje lica su korekcija udubina i tamnih kolutova, pa sve do podočnjaka i vrećica oko očiju. U gornjim kapcima, masno tkivo se općenito koristi za popunjavanje šupljih kapaka. Injekcije se ponekad provode zajedno s blefaroplastikom. Mjesta ubrizgavanja nalaze se na medijalnoj 2/3 gornjeg kapka, inferomedijalnoj 1/3 obrve i lateralnom dijelu obrve. U donjim kapcima presađivanje masti pomaže vratiti volumen, uključujući periorbitalnu regiju. U tim područjima, injekcije se ne smiju davati između kože i mišića, jer je koža ovdje tanka i takve injekcije mogu dovesti do osjetnih komplikacija (27,28). Kod lipotransfera obogaćenog s AD-MSK postoji rizik od nepredvidivog nakupljanja masti, nekroze i neželjenih nabora. Tim komplikacijama je najviše sklona periorbitalna regija jer je tu koža najtanja, te se zbog toga provodi duboka implantacija masnog tkiva (29).

#### **4.2. Povećanje usana**

Povećanje usana je procedura kojom usne postaju punije. Kod tankih usana, najčešće je gornja usna ta koja je manjeg volumena, a rjeđe su obje usne ili samo gornja usna. Kad je uzrok tankih usana starenje granica vermilion, nestaje, gubi se volumen usana, gornja usna se produljuje, te

se pojavljuju vertikalne linije. Osobe koje imaju usne normalnog volumena i naglašenu granicu vermilion, povećanjem usana žele naglasiti njihovu projekciju (30).

Postoji nekoliko načina kako povećati usne. Čest način povećanja usana je filerima. Najčešće se koriste fileri koji sadrže hijaluronsku kiselinu, koja se normalno nalazi u našem tijelu. Trajanje filera je od 6 mjeseci do godinu dana. Ako se izrazi želja za uklanjanjem filera, to je moguće koristeći enzim hijaluronidazu. Drugi način povećanja usana je implantantom. Implantanti su trajna metoda povećanja usana, ali se mogu izvaditi ako se izrazi želja za to. Treći način povećanja usana je lip lift. To je također trajna metoda tijekom koje se radi mali rez ispod nosa, uklanja se manji dio kože, gornja usna se podiže, te se zatvara rez. Četvrti način povećanja usana je lipotransfer s AD-MS. Rezultat traje barem 5 godina. Moguće komplikacije povećanja usana su: neravne usne, oticanje usana, hematoma, infekcija, ukrućenje usana, krvarenje, ožiljci, te alergijska reakcija u obliku svrbeža i crvenila (31).

Danas su dermalni fileri najpopularniji način povećanja usana. To je nekirurška procedura koja se izvodi na jednostavan način, traje 10 do 30 minuta, te je oporavak minimalan ili ga uopće nema. Osoba se odmah može vratiti na posao. Povećanje usana lipotransferom je procedura koja traje 60 do 90 minuta, potreban je oporavak koji traje par dana do par tjedana, jer je toliko potrebno da se hematoma, natečenost i crvenilo usana povuče. Pošto se kod lipotransfera radi o autolognom materijalnu za povećanje usana, nema rizika od reakcije odbacivanja ili alergijske reakcije. Također rezultat traje dulje od rezultata filerima, koji se trebaju obnavljati svakih nekoliko mjeseci da bi rezultat bio postojan (32).

### **4.3. Popravlak deformiteta čeljusti**

Brada je jedna od glavnih žarišnih točaka lica, te ima veliki utjecaj na sveukupan izgled lica. Kada je brada pravilno oblikovana i postavljena, može pridonijeti skladnom i privlačnom izgledu, te uravnoteženom profilu. Međutim, ako je brada prekratka, preduga, slaba ili ukošena,

može imati neželjeni učinak, stvarajući dojam pretjerano zaobljenog lica, neuravnoteženih crta lica i velikog nosa. Brade dolaze u različitim oblicima, veličinama i položajima, ovisno o tome je li prisutna neka patologija ili ne. Dvostruka brada, podbradak ili submentalna punoća, je stanje uzrokovano starenjem, debljanjem, genetikom i poremećenim razvojem mandibule genetikom, pa nakupljanje masti i viška kože dovodi do izgleda dvostruke brade. To stanje se rješava uklanjanjem viška kože i masti ili rješavanjem problema slabe brade. Slaba brada je brada koja je nedovoljno razvijena ili je uvučena. Kod muškaraca to može pridonijeti manje muževnom izgledu. Kod žena to može uzrokovati da se nos čini prevelikim i da imaju prekomjernu težinu. Popravak slabe brade definira liniju čeljusti i stvara uravnotežen profil. Slaba brada popravljiva se filerima, lipotransferom, implantantima. Ove tehnike mogu se kombinirati sa submentalnom liposukcijom, neck liftom i botoxom. Lipotransferom se postiže konturirana linija čeljusti, glatki prijelaz između brade i ostatka čeljusti, dugotrajniji rezultat u odnosu na dermalne filere, izostaje reakcija odbacivanja, te je oporavak relativno brz. (33,34).

## **5. MATIČNE STANICE U REGENERATIVNOJ KIRURGIJI**

### **5.1. Primjena matičnih stanica**

Fibroza pogađa milijune ljudi diljem svijeta. Dermalna fibroza je prekomjerno stvaranje ožiljaka na koži, a posljedica je pretjeranog odgovora na cijeljenje koji rezultira pretjeranom proliferacijom fibroblasta i proizvodnjom izvanstaničnog matriksa (ECM) u dermisu. Stvaranje ožiljnog tkiva je važan dio procesa cijeljenja rana i popravka tkiva. Proces cijeljenja obično uključuje tri faze: upalu, proliferaciju i remodeliranje. Nakon ozljede, upalne stanice migriraju na oštećena mjesta i pokreću proces popravka tkiva lučenjem faktora rasta, koji aktiviraju fibroblaste. Aktivirani oblik fibroblasta, miofibroblasti, povećavaju izlučivanje kemijskih signala, kao što su citokini, kemokini i faktori rasta. Na taj način stimuliraju prekomjerno nakupljanje komponenti ECM-a kao što su: kolagen, fibronektin, proteoglikani,

glikozaminoglikani i hijaluronska kiselina, na mjestu ozljede tkiva, dok s druge strane suzbijaju aktivnost matriksnih metaloproteinaza (MMP), obitelji metaloendopeptidaze ovisne o cinku, koje mogu razgraditi ili cijepati komponente ECM-a. Ovaj kombinirani učinak uzrokuje prekomjerno taloženje ECM-a, što rezultira povećanom krutošću tkiva.

AD-MSK imaju potencijal modificirati ožiljno tkivo i fibrozu potiskivanjem sinteze izvanstaničnog matriksa (ECM) i promicanjem razgradnje njegovih komponenata. Stoga se čini da su AD-MSK idealna populacija matičnih stanica za praktičnu regenerativnu medicinu, s obzirom na to da ih ima u izobilju, porijeklom su iz autolognog tkiva i nisu imunogene, te su lako dostupne uz minimalan morbiditet pacijenta. Terapija temeljena na AD-MSK uspješno se koristi za liječenje dermalne fibroze i ožiljaka kod različitih stanja fibroze kože. Hipertrofični ožiljci su česte komplikacije ozljeda tkiva. Prekomjerni ECM u kombinaciji s neadekvatnim remodeliranjem ožiljnog tkiva rezultira estetski i funkcionalno nezadovoljavajućim, te bolnim, ožiljkom koji može narušiti funkciju tkiva u kojem nastaje. Opekline mogu dovesti do prekomjernih ožiljaka, kao što su keloidi i hipertrofični ožiljci. Ožiljci nakon opeklina predstavljaju glavnu komplikaciju, a njihova težina ovisi o dubini opeklina. Terapija s AD-MSK dovodi do smanjenja debljine ožiljka i poboljšanja elastičnosti, što je rezultat neo-angiogeneze, taloženja kolagena i dermalne hiperplazije. Fibroza izazvana zračenjem uzrokovana je ionizirajućim zračenjem koje se koristi u radioterapiji raka. Smatra se oblikom odgovora na ozljedu. Uzrokovana je kontinuiranim signalom za taloženje vezivnog tkiva i prekidom regulacije fibrogeneze. Dupuytrenova bolest je fibroproliferativni poremećaj karakteriziran abnormalnim taloženjem fibroznog tkiva u palmarnoj fasciji šake. Patogeneza uključuje promijenjenu ekspresiju gena, što rezultira promijenjenim proteinima citokina, faktora rasta, adhezijskih molekula i komponenti izvanstaničnog matriksa. Dolazi do povećanog taloženja kolagena tip III u odnosu na razinu kolagena tip I. Standardno liječenje uključuje kirurške zahvate poput fasciotomije, fasciektomije ili dermofasciektomije. Lichen sclerosus je kronični



upalni poremećaj koji zahvaća genitalno i perianalno područje. Uzrokovan je kroničnim autoimuni odgovorom, a rezultira dermalnom hiperkeratozom, fibrozom kože i smanjenjem elastičnosti tkiva. Skleroderma je kronični autoimuni poremećaj. Karakteriziran je fibrozom zbog abnormalnog taloženja ECM-a, posebice kolagena tip I. Kod oboljelih pacijenata može doći do gubitka elastičnosti i zategnutosti kože (35).

## **5.2 Funkcija matičnih stanica**

Mehanizmi koji leže u osnovi smanjenja fibroze s pomoću AD-MSK-a su stimulacija neoangiogeneze, imunomodulatorno i trofično djelovanje na ECM. Glavni učinak AD-MSK-a ostvaruje se putem inhibicije TGF- $\beta$ 1, jedne od glavnih profibrotičkih molekula uključenih u fibrozu kože. TGF- $\beta$ 1 sintetiziraju T-stanice tijekom procesa cijeljenja i aktivira se djelovanjem MMP-a, reaktivnog kisika i dušikovih molekula (ROS i RNS), te raznih citokina. Također, primijećeno je da TGF- $\beta$ 1 smanjuje ekspresiju MMP-a, a potiče ekspresiju tkivnog inhibitora metaloproteinaze (TIMP). Smanjenje aktiviranih razina TGF- $\beta$ 1 rezultira smanjenom proliferacijom miofibroblasta, čime se mijenja ravnoteža između sinteze i razgradnje ECM-a. Drugi antifibrotični mehanizam uključuje supresiju čimbenika rasta vezivnog tkiva (CTGF), koji surađuje s TGF- $\beta$ 1 kako bi poboljšao proliferaciju, migraciju i adheziju fibroblasta, kao i proizvodnju ECM-a. Važna uloga ASC je i učinak na ECM. U procesu zacjeljivanja rana, MMP potiče degradaciju privremenog ECM nakon što je zamjena tkiva završena. Ravnoteža između MMP-a i njihovih inhibitora, poznatih kao TIMP-ovi regulira nakupljanje ECM-a. Također AD-MSK imaju imunomodulatorno djelovanje. Smanjenjem proizvodnje proupalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ , rezultira da manje imunoloških stanica migrira u oštećena tkiva. Ova inhibicija akutne upalne reakcije i proizvodnje citokina od strane AD-MSK doprinosi smanjenju naknadne kronične upale i fibroze. Poremećaj ravnoteže između MMP i TIMP može dovesti do fibroze (35).

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem se svome mentoru doc.dr.sc. Anti Dujmoviću na ukazanom povjerenju i pruženoj prilici za pisanje diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i sestri na vjeri, podršci i ljubavi koju su mi pružili tijekom studiranja, jer bez vas ne bi bilo isto. Također zahvaljujem se svojim prijateljima što su uljepšali i olakšali studentske dane.

## LITERATURA

1. Tuch BE. Stem cells--a clinical update. *Aust Fam Physician*. 2006 Sep;35(9):719–21.
2. Bongso A, Lee EH. *Stem cells from bench to bedside*. Singapore: World Scientific Publishing Co. Ptc. Ltd.; 2005.
3. Introduction to Stem Cells | STEM Cell Information [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://stemcells.nih.gov/info/basics>
4. Graf T, Enver T. Forcing cells to change lineages. *Nature*. 2009 Dec 3;462(7273):587–94.
5. A.K L, P. K. STEM CELLS IN REGENERATIVE MEDICINE AND THERAPEUTIC POTENTIAL. *Int J Adv Res*. 2023 Jun 30;11(06):1251–62.
6. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Stanična i molekularna imunologija*. 8th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
7. Memon B, Abdelalim EM. Stem Cell Therapy for Diabetes: Beta Cells versus Pancreatic Progenitors. *Cells*. 2020 Jan 23;9(2):283.
8. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001 Apr 5;410(6829):701–5.
9. Tel A, Miotti G, Ius T, Marco L de, Robiony M, Parodi PC, et al. Stem Cells in Facial Regenerative Surgery: Current Clinical Applications. A Multidisciplinary, Systematic Review. *Front Biosci Landmark Ed*. 2023 Jun 27;28(6):123.
10. Czop JK, Jałowska M. Stem cells in plastic surgery and aesthetic medicine. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023 Aug;40(4):504–9.

11. Asimakopoulos D, Anastasatos JM. Cell-Assisted Lipotransfer in Breast Augmentation Surgery: Clinical Outcomes and Considerations for Future Research. *Cureus*. 2022 Mar;14(3):e22763.
12. Al Sufyani MA, Al Hargan AH, Al Shammari NA, Al Sufyani MA. Autologous Fat Transfer for Breast Augmentation: A Review. *Dermatol Surg*. 2016 Nov;42(11):1235–42.
13. Lipofiling – transfer masnog tkiva - Poliklinika Bagatin [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.poliklinikabagatin.hr/Estetska-kirurgija/Lipofiling-transfer-masnog-tkiva>
14. Largo RD, Tchang LAH, Mele V, Scherberich A, Harder Y, Wettstein R, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2014 Apr;67(4):437–48.
15. Prirodno povećanje grudi pomoću matičnih stanica [Internet]. Poliklinika Regenius. [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://regenius.hr/prirodno-povecanje-grudi-pomocu-maticnih-stanica/>
16. Graf RM, Closs Ono MC, Pace D, Balbinot P, Pazio ALB, de Paula DR. Breast Auto-augmentation (Mastopexy and Lipofilling): An Option for Quitting Breast Implants. *Aesthetic Plast Surg*. 2019 Oct;43(5):1133–41.
17. Li M, Chen C. The Efficacy of Cell-Assisted Lipotransfer Versus Conventional Lipotransfer in Breast Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2021 Aug;45(4):1478–86.
18. Czop JK, Jałowska M. Stem cells in plastic surgery and aesthetic medicine. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023 Aug;40(4):504–9.
19. Stillaert FB JL, Lannau B, Van Landuyt K, Blondeel PN. The Prepectoral, Hybrid Breast Reconstruction: The Synergy of Lipofilling and Breast Implants. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 Jul;8(7):e2966.
20. Trignano E, Serra PL, Pili N, Trignano C, Rubino C. Hybrid breast augmentation: our surgical approach and formula for preoperative assessment of fat graft volume. *Gland Surg*. 2022 Oct;11(10):1604–14.

21. Hibridne operacije grudi - Poliklinika Regenius [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://regenius.hr/hibridne-operacije-grudi/>
22. Hibridno povećanje grudi - Poliklinika LF | LF Medical Group [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://www.lf-medicalgroup.com/estetika/kirurgija-grudi/hibridno-povecanje-grudi/>
23. Hybrid Breast Augmentation London | Implants & Fat Transfer UK [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://centreforsurgery.com/services/hybrid-breast-augmentation/>
24. Popravak nakon povećanja grudi - Poliklinika Regenius [Internet]. [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://regenius.hr/popravak-nakon-povecanja-grudi/>
25. Rekonstrukcija grudi [Internet]. Poliklinika Regenius. [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://regenius.hr/rekonstrukcija-grudi/>
26. McArdle A, Senarath-Yapa K, Walmsley GG, Hu M, Atashroo DA, Tevlin R, et al. The role of stem cells in aesthetic surgery: fact or fiction? *Plast Reconstr Surg*. 2014 Aug;134(2):193–200.
27. Le TP, Peckinpaugh J, Naficy S, Amadi AJ. Effect of autologous fat injection on lower eyelid position. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014;30(6):504–7.
28. Lin TM, Lin TY, Chou CK, Lai CS, Lin SD. Application of Microautologous Fat Transplantation in the Correction of Sunken Upper Eyelid. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014 Dec 5;2(11):e259.
29. Serra-Renom JM, Serra-Mestre JM. Periorbital rejuvenation to improve the negative vector with blepharoplasty and fat grafting in the malar area. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011;27(6):442–6.
30. Keramidas E, Rodopoulou S, Gavala MI. A Safe and Effective Lip Augmentation Method: The Step-by-Step  $\Phi$  (Phi) Technique. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Feb 2;9(2):e3332.
31. Cleveland Clinic [Internet]. [cited 2024 Jun 16]. Lip Augmentation: Surgery, Fat Transfer, Fillers, Side Effects. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22782-lip-augmentation>

32. Natural Fat or HA Fillers? Lip Enhancement | Capital Facial Plastic Surgery [Internet]. [cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://www.capitalfps.com/natural-fat-or-ha-lip-fillers-which-will-give-you-a-perfect-pout/>
33. Weak Chin & Jaw | Weak Jawline | Receding Chin Correction [Internet]. [cited 2024 Jun 16]. Available from: <http://www.radyrahban.com/procedures/face/chin/weak-chin-anatomy/weak-chin-and-jaw.php>
34. Milojević P. Zatezanje kože oko brade i augmentacija brade - Nekirurški injektivni tretmani | Tretmani .: Poliklinika Milojević [Internet]. [cited 2024 Jun 17]. Available from: <https://milojevic.hr/Tretmani/Zatezanje-koze-oko-brade-i-augmentacija-brade/>
35. Almadori A, Butler PE. Scarring and Skin Fibrosis Reversal with Regenerative Surgery and Stem Cell Therapy. *Cells*. 2024 Mar 3;13(5):443.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Zagrebu. U Križevcima završavam OŠ Ljudevita Modeca. Također tijekom osnovnog školskog obrazovanja završavam Glazbenu školu Alberta Štrige u Križevcima, smjer klavir. Svoje obrazovanje nastavljam u Gimnaziji Ivana Zakmardija Dijankovečkoga Križevci. Nakon toga upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstrator na Zavodu za fiziku i biofiziku.

