

# Autologni transfer masti u kirurgiji glave i vrata

---

Hmelina, Tino

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:396201>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tino Hmelina**

# **Autologni transfer masti u kirurgiji glave i vrata**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra „Sestre Milosrdnice“ Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Ivana Rašića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **Popis oznaka i kratica korištenih u radu**

SVF – stromalna vaskularna frakcija

IFATS - International Fat Applied Technology Society

EGF - epidermal growth factor

VEGF - vascular endothelial growth factor

PDGF - platelet-derived growth factor

IGF -1 - insulin-like growth factor

TNF- $\alpha$  - tumor necrosis factor alpha

mL – mililitar

G – gravitacijska sila

HIV - virus humane imunodeficijencije

TMZ – temporomandibularni zglob

# **Sadržaj**

<b>Sažetak.....</b>	<b>V</b>
<b>Summary.....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Uloga matičnih stanica dobivenih iz masti .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Prikupljanje masti .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Obrada masti .....</b>	<b>8</b>
<b>5. Ubrizgavanje masti i postoperativna njega.....</b>	<b>10</b>
<b>6. Primjena u kirurgiji glave i vrata.....</b>	<b>12</b>
<b>6.1. Estetska medicina.....</b>	<b>12</b>
6.1.1. Pomlađivanje lica .....	12
6.1.2. Rinoplastika.....	14
<b>6.2. Kongenitalni deformiteti .....</b>	<b>14</b>
<b>6.3. Traumatski deformiteti .....</b>	<b>16</b>
<b>6.4. Stečeni deformiteti.....</b>	<b>16</b>
<b>6.5. Opekline .....</b>	<b>17</b>
<b>6.6. Ožiljci.....</b>	<b>18</b>
<b>6.7. Radiodermatitis.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Komplikacije.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Zaključak.....</b>	<b>22</b>
<b>9. Zahvale.....</b>	<b>23</b>
<b>10. Literatura.....</b>	<b>24</b>
<b>11. Životopis.....</b>	<b>33</b>

## Sažetak

### Autologni transfer masti u kirurgiji glave i vrata

Tino Hmelina

Autologni transfer masti podrazumijeva prijenos vlastite masti na mjesta gdje je potrebno za pacijenta, a primjenjuje se u raznim dijagnozama. Standardna tehnika presađivanja masti obično se izvodi u tri faze: prikupljanje masnog tkiva s prikladnog donatorskog mjesta, zatim obrada lipoaspirata kako bi se uklonili stanični ostatci, acelularno ulje i višak infiltrirane otopine, te ubrizgavanje pročišćenog masnog tkiva.

Vrlo važnu ulogu imaju matične stanice dobivene iz masnog tkiva koje je IFATS definirao kao plastično adherentne i multipotentne stanice koje imaju mogućnost diferencijacije u nekoliko mezenhimskih linija kao što su adipociti, hondrociti ili osteoblasti, a dodatno se mogu diferencirati u stanice tkiva.

Kod samog prikupljanja masti smatra se da manje traumatične metode prikupljanja masti rezultiraju povećanom vitalnošću adipocita i preživljavanjem transplantata pa su glavne tehnike vakuumska aspiracija, aspiracija špricom i kirurška ekscizija. Prilikom obrade prikupljene masti, najčešće korištene metode za pripremu transplantata masnih stanica su sedimentacija, filtriranje, ispiranje i centrifugiranje. Obrada masti je neophodna jer lipoaspirat ne sadrži samo adipocite nego i kolagena vlakna, krv i ostale elemente. Ovi elementi mogu uzrokovati upalu na mjestu primatelja, što može biti štetno za masni transplantat.

Ova tehnika primjene autologne masti pronašla je svoje mjesto u raznim granama medicine. Neke od njih su korištenje ove tehnike u estetskoj medicine za pomlađivanje lica ili za rinoplastiku. Također mnogi liječnici se odlučuju za transfer masti prilikom kongenitalnih, stečenih ili traumatskih deformiteta glave, lica i vrata koji su operabilni. Svoju ulogu ova tehnika također pronalazi kod liječenja opekline, ožiljaka i posljedica zračenja kao što je radiodermatitis.

Zapravo je mast najbliža idealnom fileru zato što je lako dostupna, lako se može dobiti, ima nizak morbiditet na donorskom mjestu, biokompatibilna je a proces je ponovljiv, jeftin i svestran. Stoga se nameće kao standard preko kojeg se uspoređuju svi drugi fileri.

Ključne riječi: mast, matične stanice, rekonstrukcija, adipociti, autologno.

## Summary

### Autologous fat transfer in head and neck surgery

Tino Hmelina

Autologous fat transfer involves the transfer of one's own fat to places where it is needed by the patient and is used in a variety of diagnoses. The standard fat transplant technique is usually performed in three stages: collecting adipose tissue from a suitable donor site, then treating lipoaspirate to remove cell debris, acellular oil and excess infiltrated solution, and injecting purified adipose tissue.

Adipose tissue stem cells defined by IFATS have a very important role as plastically adherent and multipotent cells that can differentiate into several mesenchymal lines such as adipocytes, chondrocytes or osteoblasts, and can further differentiate into tissue cells.

In collection process itself, less traumatic fat collection methods are thought to result in increased adipocyte vitality and graft survival, so the main techniques are vacuum aspiration, syringe aspiration, and surgical excision.

When processing the collected fat, the most commonly used methods for preparing fat cell transplants are sedimentation, filtration, rinsing and centrifugation. Fat processing is necessary because lipoaspirate contains not only adipocytes but also collagen fibers, blood, and other elements. These elements can cause inflammation at the recipient's site, which can be detrimental to the fat graft.

This technique of applying autologous ointment has found its place in various branches of medicine. Some of them are the use of this technique in aesthetic medicine for facial rejuvenation or for rhinoplasty. Also, many doctors opt for fat transfer in congenital, acquired, or traumatic deformities of the head, face and neck that are operable. This technique also finds its role in the treatment of burns, scars and the effects of radiation such as radiodermatitis.

In fact, the fat cells are the closest to an ideal filler because they are easily available, easy to obtain, have low morbidity at the donor site, are biocompatible and the process is repeatable, inexpensive, and versatile. It is therefore imposed as the standard by which all other fillers are compared to.

Key words: fat, stem cells, reconstruction, adipocytes, autologous..

## 1. Uvod

Potkožno masno tkivo je meko i pogodno za oblikovanje i općenito je prisutno u tijelu u velikim količinama što ga čini idealnim filerom za ispravljanje i remodeliranje profila te nedostatka volumena tijela (1). Prvi pokušaji presađivanja masnog tkiva zabilježeni su krajem dvadesetog stoljeća (2). Godine 1889. Van der Meulen je prvi pokušao autotransplantaciju masti. Nadopunio je prostor između jetre i dijafragme slobodnim omentumom i autolognom masti za liječenje dijafragmalne kile (3). Neuber je napravio prvi pravi adipozni transplantat 1893 godine. Uzeo je manje količine transplantata masti s podlaktice i njima popunio udubljeni ožiljak na licu, što je rezultiralo gomoljastim osteitisom (4). Prvi je primijetio da se korištenjem velikih graftova dobiva neuspješan rezultat pa je tako ograničio korištenje na manje graftove i dobio izvrsne estetske rezultate (2). Presađivanje masnog tkiva s vremenom je doživjelo značajne promjene. Mnoge različite tehnike su sljedile pokušavajući poboljšati kvalitetu lipoaspirata i preživljavanje masnog transplantata nakon implantacije. Standardna tehnika presađivanja masti obično se izvodi u tri faze : **prikupljanje** masnog tkiva s prikladnog donatorskog mjesta, zatim **obrada** lipoaspirata kako bi se uklonili stanični ostatci, acelularno ulje i višak infiltrirane otopine, te **ubrizgavanje** pročišćenog masnog tkiva(1). Najrasprostranjeniju kiruršku tehniku opisao je Coleman. Modificirao je i korigirao metode i rezultate svojih prethodnika te predložio atraumatski protokol za liječenje masnim tkivom. Izvijestio je da ključ uspješnog presađivanja masti leži u tehnici. Osim toga, primijetio je da masno tkivo nije samo dobar dermalni filer, već poboljšava kvalitetu kože. Zapravo, pokazalo se da masni transplantati imaju ne samo svojstva dermalnog filera već i regenerativni potencijal zahvaljujući prisutnosti matičnih stanica u masnom tkivu (5). Ova tehnika ostaje zlatni standard za liposukciju i reinjekciju masnog tkiva, ali je doživjela neke tehničke izmjene (6). Od 1980-ih, autologna transplantacija masti jedan je od najpopularnijih zahvata koje izvode plastični kirurzi (7). U 2009. godini presađivanje masti predstavljalo je 5,9% svih nekirurških estetskih zahvata (8). Međutim, budući da su rezultati reinjekcije masnog tkiva promjenjivi, potrebna je optimizacija postupka. Dugoročni rezultati presađivanja masti često su razočaravajući zbog nepredvidive djelomične apsorpcije do čak 70% volumena transplantata masnog tkiva.



Brojne studije izvijestile su o stopi resorpcije od 30% do 70% unutar godine dana (9). Dakle, autologno presađivanje masnog tkiva ima nepredvidive stope uspjeha, a među liječnicima nema slaganja oko idealne metode za prikupljanje i rukovanje transplantatima masnog tkiva. (10). Masno tkivo je filer s idealnim svojstvima: prirodno se integrira u tkiva, autologno je i 100% biokompatibilno. Međutim, to nije jedina funkcija reinjekcije masnog tkiva; ono je aktivno i dinamično tkivo sastavljeno od nekoliko različitih tipova stanica, uključujući adipocite, fibroblaste, stanice glatkih mišića, endotelne stanice i adipogene progenitorne stanice -preadipocite (11). Matične stanice dobivene iz masnog tkiva imaju potencijal diferencijacije sličan potencijalu drugih mezenhimskih matičnih stanica, kao i veći doprinos nakon izolacije i veću stopu proliferacije u kulturi u usporedbi s matičnim stanicama dobivenim iz koštane srži (12). Zbog ovih svojstava i zbog toga što se te stanice mogu lako prikupiti u velikim količinama s minimalnom ozljedom tkiva na mjestu uzimanja tkiva, matične stanice dobivene iz masnog tkiva su se pokazale posebno obećavajuće za regenerativne terapije (13).

## 2. Uloga matičnih stanica dobivenih iz masti

Makroskopski je identificirano 5 različitih tipova masnog tkiva: koštana srž, smeđe masno tkivo, masno tkivo dojke, mehaničko i bijelo masno tkivo; svako ima posebnu biološku funkciju. U koštanoj srži masno tkivo zauzima prostor koji više nije potreban za hematopoezu i služi kao energetski rezervoar i izvor citokina za osteogene i hematopoetske događaje. Smeđe masno tkivo je termogeno, stvara toplinu kroz ekspresiju jedinstvenog proteina za odvajanje koji kratko spaja mitohondrijski pH gradijent; nestaje kako ljudi sazrijevaju. Masno tkivo dojke osigurava hranjive tvari i energiju tijekom dojenja i djelomično je regulirano hormonima povezanim s trudnoćom. Mehanički depoi masnog tkiva, kao što su retroorbitalni i palmarni masni jastučići, pružaju potporu kritičnim strukturama. Bijelo masno tkivo služi za pohranu energije i pruža izolaciju (14). I dalje nije dogovoren standard sa kojeg dijela ljudskog tijela treba prikupiti masno tkivo za optimalan oporavak matičnih stanica. Od prvih izvješća u kasnim 1960-ima, 20 neovisnih laboratorija utvrdilo je da se stromalne stanice slične onima identificiranim u koštanoj srži mogu izolirati na reproducibilan način iz masnog tkiva koje se ili reseca kao netaknuto tkivo ili aspirira pomoću tumescentne liposukcije (15). Iako ne postoji standardni protokol, masno tkivo se obično sakuplja, i obrađuje pomoću jedne ili više od sljedećeg: kolagenaza, proteaza, tripsin ili srodni enzimi. Oslobođene komponente, definirane kao stromalna vaskularna frakcija (SVF), izolirane su iz zrelih adipocita diferencijalnim centrifugiranjem (14). SVF se sastoji od heterogene mezenhimske populacije stanica koje, osim masnih stromalnih i hematopoetskih matičnih stanica, također uključuju endotelne stanice, eritrocite, fibroblaste, limfocite, monocite ili makrofage i pericite (16). Te se stanice mogu kultivirati u medij kulture sličan onom koji se koristi za mezenhimalne stromalne stanice koštane srži i pročititi kombinacijom koraka ispiranja i ekspanzije kulture koji djeluju na iscrpljivanje većine populacije hematopoetskih stanica iz SVF stanica. Ovaj proces omogućuje nastanak populacije adherentnih stanica, tj. matičnih ili stromalnih stanica dobivenih iz masnog tkiva (17). Različiti nazivi korišteni su za opisivanje plastične adherentne stanične populacije izolirane iz masnog tkiva.

Kako bi riješio zbrku koju je izazvala literatura, IFATS- International Fat Applied Technology Society je usvojilo pojam matične stanice dobivene iz masti kako bi identificirao izoliranu, plastično adherentnu, multipotentnu populaciju stanica. Matične stanice dobivene iz masti su kao takve identificirali Zuk i kolege 2001. godine (18). Ovi istraživači definirali su karakteristike matičnih stanica dobivenih iz masti njihovom sposobnošću da se diferenciraju u nekoliko mezenhimskih linija (adipociti, hondrociti i osteoblasti, između ostalih). Dodatno, matične stanice dobivene iz masti se također mogu diferencirati u stanice tkiva, kao na primjer adipociti u masno tkivo. Sustavno se matične stanice dobivene iz masti regrutiraju na mjesta ozljede gdje sudjeluju u popravku ili regeneraciji ozlijeđenog tkiva. Kao što je prethodno navedeno, matične stanice dobivene iz masti se mogu izolirati iz SVF-a zbog njihove plastične adherentnosti, za razliku od drugih tipova stanica u SVF-u. Treća komponenta potrebna za definiranje matičnih stanica dobivenih iz masti je prisutnost ili odsutnost specifičnih staničnih markera. Konkretno, matične stanice se mogu identificirati po prisutnosti CD73, CD90 i CD105 i odsutnosti CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79, CD19 i HLA-DR (19). Nedavno je dokazano, in vitro i in vivo, da matične stanice dobivene iz masti posjeduju zanimljiva metabolička svojstva (20,21). Naime, matične stanice dobivene iz masti luče povoljne faktore rasta i profil citokina koji je angiogen, immunosupresivan, protuupalan i antioksidativan kao što su EGF, VEGF, PDGF, IGF-1, TNF- $\alpha$  i mnoge druge (22). Angiogeni i antiapoptički faktori rasta luče se u bioaktivnim razinama i njihovo se izlučivanje značajno povećava u hipoksičnim uvjetima (23). Što se tiče imunološke regulatorne sposobnosti i protuupalnih učinaka, može biti uključeno više karakteristika. Matične stanice dobivene iz masti imaju nisku imunogenost zbog niske ekspresije HLA razreda I i bez ekspresije molekula razreda II, što je pokazano protočnom citometrijom (24). Njihov imunomodulatorni učinak ograničava i aloantigen i mitogenom induciran odgovor limfocita. Matične stanice dobivene iz masti ne mogu izazvati proliferaciju limfocita ni nakon kultivacije niti nakon stimulacije mitogenom i ne izazivaju aloreaktivnost nekompatibilnih limfocita (25). Nedostatak ekspresije HLA-DR i prethodno opisana immunosupresivna svojstva matičnih stanica dobivenih iz masti čine ih prikladnima čak i za postupke alogene transplantacije međutim, to zahtijeva daljnje istraživanje (26). Matične stanice dobivene iz masti imaju potencijal za upotrebu u regenerativnoj medicini i za poboljšanje presađivanja masti (27).

Studije in vivo otkrivaju potencijal matičnih stanica u modelima infarkta miokarda štakora putem povećane neovaskularizacije, povećanje debljine stijenke i remodeliranja srca (28). Osim toga, matične stanice su pokazale potencijal za obnavljanje degenerativnih diskova u modelu štakora i može se pokazati učinkovitim u liječenju degeneracije intervertebralnog diska obnavljanjem kolagena tipa 2 (29). U nedavnoj trogodišnjoj studiji slučaja od 30 pacijenata, masni transplantati obogaćeni matičnim stanicama, korišteni su za niz slučajeva, uključujući Parry-Rombergovu bolest, rekonstrukciju dojke, ožiljke, defekt glutealnog mekog tkiva, pectus excavatus i dermatofibromatozu. Ostale indikacije koje se proučavaju na pretkliničkim životinjskim modelima uključuju kraniofacijalne i defekte dugih kostiju, fuziju kralježnice, moždani udar, traumatu leđne moždine, multiplu sklerozu, Crohnovu bolest, transplantaciju koštane srži, osteoartritis, regeneraciju jetre, tip 1 dijabetes, akutnu ishemiju, zacjeljivanje rana, opekline i tendonitis (30). Međutim, ostaje pitanje sigurnosti primjene matičnih stanica dobijenih iz masti i njihovih dugoročnih rezultata. Tumogeni potencijal je posebno zabrinjavajući. Do danas, sve studije koje sugeriraju da matične stanice dobivene iz masti imaju ovu sposobnost ili su neuvjerljive ili su povučene (31). Međutim, izlučivanje topljivih signalnih molekula i povećanje neovaskularizacije potencijalno bi mogli igrati ulogu u promicanju tumorske angiogeneze. Iz ovog i drugih razloga, u Sjedinjenim Američkim Državama transplantacija obogaćena SVF-om primarno se koristi u pretkliničkim istraživanjima i modelima tkivnog inženjeringa jer se smatra da je potrebno više medicine utemeljene na dokazima kako bi se podržala njezina upotreba kod ljudi. U drugim zemljama, klinički se koristi kod pacijenata za popunjavanje velikih defekata mekog tkiva, za pacijente s oštećenjem nakon zračenja ili lipoatrofijom lica, za kozmetičko povećanje grudi i za liječenje perianalnih fistula (32).

### 3. Prikupljanje masti

Općenito je prihvaćeno da manje traumatične metode prikupljanja masti rezultiraju povećanom vitalnošću adipocita i preživljavanjem transplantata (33). Predloženo je nekoliko tehnika za sakupljanje masti, a u literaturi je u tijeku rasprava o tome koja metoda proizvodi održivije i funkcionalnije adipocite. Glavne tehnike su : vakuumska aspiracija, aspiracija špricom i kirurška ekscizija. Nedavne eksperimentalne, kao i neke kliničke studije podupiru izravnu eksciziju masnog tkiva umjesto aspiracije. Fagrell i suradnici uveli su tehniku zvanu "fat cylinder graft", u kojoj se mast buši u formi cilindra izbušava u jezgrama pomoću uređaja za probijanje. Pu i suradnici otkrili su značajno oslabljenu funkciju adipocita u konvencionalnim liposukcijskim aspiratima u usporedbi sa svježim uzorcima masnog tkiva i masti aspiriranom špricom. Lipoaspiracija s niskim negativnim tlakom brži je način od aspiracije štrcaljkom i može se koristiti kada je potreban veliki volumen masti, kao u operaciji dojke (34). Visoki vakuumski tlakovi konvencionalne liposukcije mogu uzrokovati strukturne poremećaje u do 90% adipocita (33). Veličina kanile također može utjecati na održivost sakupljene masti. Korištenje metode ekscizije i sakupljanje masti kanilama velikog promjera smanjuje pojavu stanične ruptуре i čuva arhitekturu nativnog tkiva. Campbell i suradnici otkrili su inverzni odnos između oštećenja stanica i promjera instrumenta koji se koristi za ekstrakciju masti (35).

Coleman i suradnici opisali su tehniku prikupljanja masti koja je minimalizirala traumu adipocita. S kanilom od 3 mm koja ima tupi vrh i sa 2 rupice spojenom na špricu od 10 mL, mast se usisava ručno povlačenjem klipa. Kanila se potiskuje kroz mjesto prikupljanja masti, dok kirurg digitalnom manipulacijom povlači klip šprice i stvara blagi negativni tlak. Kombinacija blagog negativnog tlaka i djelovanja kanile kroz tkiva omogućuje prolazak masnim stanicama kroz kanilu i Luer-Lok otvor u spremnik šprice. Kada se napuni, šprica se odvaja od kanile, koja se zamjenjuje čepom koji zatvara Luer-Lok kraj šprice, a klip se uklanja iz šprice prije nego što se stavi u centrifugu (36). U tijelu postoje različite prirodne masne naslage; kirurzi bi trebali identificirati najprikladnije područje nakon preciznog pregleda pacijenta. Trbuh je najčešće mjesto sakupljanja masti; druga je trohanterična regija i unutarnja strana bedara i koljena.

Prikupljanje masnih transplantata može se izvesti "mokrom" ili "suhom" metodom. Godine 1993. Klein i suradnici opisali su "mokru" metodu, koja uključuje injekciju na mjesto donora s tekućom otopinom (Kleinova otopina) koja sadrži 0,9% NaCl, epinefrin i lokalni anestetik(33). Illouz i de Villers istaknuli su činjenicu da mokra tehnika uzrokuje hidrodisekciju i povećava ciljani masni sloj, čime se olakšava naknadna aspiracija, uz smanjenje boli i ekhimoze. Uočeno je da slabije posmično naprezanje poboljšava preživljavanje presatka, odnosno, utvrđeno je da je posmično naprezanje koje djeluje na sakupljene masne stanice čimbenik koji utječe na održivost adipocita (37). Fournier je bio prvi koji je uveo "suhu tehniku" u kojoj se nije ubrizgavala tekućina prije zahvata liposukcije, a zahvati su bili izvedeni u općoj anesteziji ili regionalnim blokovima. Smatrao je ovu tehniku bržom i preciznijom s manje izobličenja tkiva, ali glavni nedostatak bio je zahtjev za volumnom resuscitacijom u liposukciji velikog volumena (38). Alternativno, može se koristiti "suha" metoda bez tumescentne tekućine. Međutim, "suha" tehnika može dovesti do veće potrebe za analgeticima.

## 4. Obrada masti

Najčešće korištene metode za pripremu transplantata masnih stanica su sedimentacija, filtriranje, ispiranje i centrifugiranje. Obrada masti je neophodna jer lipoaspirat ne sadrži samo adipocite nego i kolagena vlakna, krv i ostatke. Ovi elementi mogu uzrokovati upalu na mjestu primatelja, što može biti štetno za masni transplantat (39). Krv se mora reducirati zato što krv ubrzava razgradnju presađene masti. Štoviše, ubrizgavanje ostataka daje pogrešan dojam o volumenu korekcije jer će se ostatci apsorbirati nakon nekoliko sati (40). Osim toga, mnogi autori vjeruju da maksimiziranje broja mezenhimskih matičnih stanica dobivenih iz masti poboljšava održivost presatka. Unatoč širokoj upotrebi, metode i tehnike koje se koriste za presađivanje autolognog masnog tkiva i dalje su raznolike, a literatura do sada nije otkrila niti jednu superiornu metodu za obradu prikupljene masti (41).

Sedimentacija je traumatična metoda kojom je moguće dobiti veliki broj vitalnih i intaktnih adipocita. Međutim, ova metoda sadrži manje koncentracije matičnih stanica i značajnu količinu kontaminirajućih krvnih stanica, vodenih i lipidnih s proupalnim učinkom i time štetnim za preživljavanje transplantata (42). Nedavne publikacije to dodatno potvrđuju, pokazujući niže stope vijabilnosti sedimentiranog uzorka u odnosu na centrifugirane i ispirane uzorke (41).

Čini se da metoda filtriranja eliminira nečistoće i održava adipocite i veliki dio mezenhimskih matičnih stanica dobivenih iz masnoće. Ova tehnika obrade može biti učinkovitija u proizvodnji održivog materijala za presađivanje za prijenos velike količine masnih stanica (41). Nova razvijena tehnologija je sustav filtracije "Puregraft" : to je sustav filtracije zatvorene membrane koji je izvorno dizajniran kako bi pripremio masne stanice za izolaciju stromalne vaskularne frakcije. Tehnologija koju koristi tek treba biti javno otkrivena, iako je poznato da njezin mehanizam funkcionira po principima sličnim jedinici za dijalizu. Gerth i suradnici sugeriraju da je obrada filtracijskim sustavom sa zatvorenom membranom manje traumatična od centrifugiranja i da je centrifugiranje manje sposobno očistiti slobodne lipide, leukocite i eritrocite i ostali sadržaj iz masnog transplantata. Međutim, neki su autori ispitivali druge tehnike filtracije i nisu pronašli značajne razlike među metodama.

Lipoaspirat filtriran pamučnom gazom rezultira koncentriranjem masti i odvajanjem od tumescentne tekućine, slobodnih lipida i staničnih ostataka. Navedena metoda, u usporedbi s centrifugiranjem, nije pokazala značajne razlike u vitalnosti transplantata (43). Ispiranje lipoaspirata ima za cilj uklanjanje suvišne tumescentne tekućine, slobodnih lipida i ostataka. Ova tehnika je ranije pokazala kako sačuva veliki broj mezenhimskih matičnih stanica i veliki broj adipocita, čime zadovoljava obje teorije za preživljavanje presatka (44).

Centrifugiranje je možda najraširenija tehnika za obradu masnih stanica nakon prikupljanja masti, a prije se smatrala standardom kriterija. Coleman je predložio metodu obrade koja je stekla popularnost i od tada je integrirana u mnoge kliničke protokole prijenosa masti (45). Preporučena brzina centrifugiranja je 3000 o/min tijekom 3 min. Centrifugiranje odvaja gušće komponente od manje gustih komponenti kako bi se stvorili slojevi. Gornja razina je najmanje gustoće i sastoji se prvenstveno od ulja. Srednji sloj je prvenstveno masno tkivo. Najniži sloj je krv, voda i bilo koji vodeni element. Srednji sloj se rutinski koristi za presađivanje stanica masnog tkiva (36). Ovom se metodom postiže najveća moguća koncentracija matičnih stanica unutar aspirata. Također ima povećan sadržaj angiogenih čimbenika rasta kao što su FGF i VEGF. Odvaja adipocite od tvari koje ih mogu razgraditi, kao što su krvne stanice, lipidi, proteaze i lipaze, ali ne poboljšava trenutnu održivost masnog tkiva. Centrifugiranje može povećati ukupnu količinu transplantirane masti, iako pretjerana centrifugalna sila može oštetiti netaknute adipocite (46). Nedavna literatura pokazala je niže stope održivosti grafta nakon centrifugiranja u odnosu na ispiranje, iako su neki pokazali ekvivalentne ili superiorne rezultate nakon "mekog" centrifugiranja (400 G tijekom 1 minute) (44). Kurita preporučuje 1200 G tijekom 3 minute, kao optimiziranu centrifugalnu silu za postizanje dobrih kratkoročnih i dugoročnih rezultata u transplantaciji masnog tkiva (46). Unatoč tome, druga istraživanja nastavljaju podržavati učinkovitost standardnog centrifugiranja u očuvanju mezenhimskih matičnih stanica dobivenih iz masnoće i proizvodnji održivih in vivo transplantata (47).



## 5. Ubrizgavanje masti i postoperativna njega

Unatoč dugoj povijesti kliničke upotrebe i evoluciji tehnika za prijenos masti, do danas ne postoji konsenzus o najboljoj tehnici i dugotrajnosti rezultata; ipak principi reimplantacije masti temelje se na optimalnoj vaskularnosti mjesta ubrizgavanja masti za povećanje preživljavanja masnog tkiva (48). Za ubrizgavanje masti mogu se koristiti različite vrste kanila u skladu s različitim namjenama i kvalitetom mjesta ubrizgavanja masti. Kanile tipa I su zatvorene na vrhu, tip II nisu potpuno zatvorene, a TIP III su ravne i više režu; Dostupne su i igle kanile od 27 gauge za mikronano presađivanje masti ili intradermalno presađivanje masti oštrom iglom. Umetanje kanile vrši se kroz male rezove napravljene iglom od 18 gauge. S linearnim odlaganjem, masne stanice se slojevito slažu u područje od temeljne kosti do površine kože. Prilikom svakog umetanja odlaže se vrlo mala količina masti dok se kanila izvlači. Masne stanice moraju biti nježno utkane u nekoliko slojeva od periosteuma do subdermisa kako bi se povećala mogućnost neovaskularizacije, dopuštajući masnim stanicama da prežive i zadrže filamentoznu 3-dimenzionalnu arhitekturu u malim dozama, oko 0,1 mL po prolazu. Kanila se protrahira u svakom tunelu koji napravi, a mast se polako ubrizgava pri izvlačenju kanile u različite slojeve. Bolusne injekcije treba izbjegavati jer one smanjuju mogućnost difuzije kisika i obično rezultiraju razgradnjom i nekrozom masti. Revaskularizacija počinje s periferije i proteže se u centar presatka. Postupak uključuje upotrebu malih šprica od 1 mL koje se drže rukom i spojene su na kanilu s jednom rupom (49). Dio masnih stanica tijelo polako apsorbira, a baš zato je količina resorpcije nepredvidljiva pa se postotak razlikuje od pacijenta do pacijenta. Ako se značajna količina masti reapsorbira, može se razmotriti drugi ili treći postupak za poboljšanje konačnog ishoda. Korištenje veće količine masnog tkiva u jednom koraku korektivnog postupka može imati za posljedicu lošu vaskularizaciju i više apsorpcije, osobito u područjima prekrivenim tankim slojem mekog tkiva, kao što je maksilofacijalno područje. Kod strukturnog presađivanja masnog tkiva pretjerana korekcija nije potrebna. Korištenje igle od 22-gauge snažno se preporučuje za liječenje fibroznog ožiljnog tkiva što omogućuje izvođenje precizne tehnike, čime se prevladava otpor tkiva (49).

Studije o održavanju masnog transplantata pokazale su da su pokretna područja lica poput glabele i usana manje podložna korekciji od manje pokretnih područja, kao što su malarno i lateralno područje obraza (48).

Oko infiltriranih područja stavljaju se kompresijski zavoji, a mikropjenasta traka pomaže u smanjenju otekline i sprječavanju da pacijent manipulira licem. Duboku masažu infiltriranog područja potrebno je izbjegavati 3 tjedna nakon zahvata zbog mogućnosti migracije masti ili nekroze. Nježne masaže s dermalnom reparativnom emulzijom preporučuju se nakon 3 tjedna. Ako se masne stanice prikupljaju s trbuha, pacijent mora nositi korzet otprilike 6 do 10 dana zato što se u prikupljanju masnih stanica one uzimaju iz različiti slojevi abdomena te postoji mogućnost razvijanja labavosti mišića i fascije. Savjetuje se rana mobilizacija. Nakon operacije, na lice se stavljaju hladni oblozi kako bi se smanjila nelagoda, modrice i otekline u prvih 36 do 48 sati. Antibiotike i protuupalne lijekove treba davati nekoliko dana. Oporavak od presađivanja masti na područje lica obično se izuzetno dobro podnosi. Bolesnike je potrebno obavijestiti da postoperativna oteklina može trajati 5 do 8 tjedana, ovisno o količini ubrizgane masti i opsegu zahvata (49).

## 6. Primjena u kirurgiji glave i vrata

### 6.1. Estetska medicina

#### 6.1.1. Pomlađivanje lica

Fileri se široko koriste u ambulantnim zahvatima pomlađivanja. Jednostavna uporaba i minimalno postoperativno vrijeme rehabilitacije učinili su ih omiljenom opcijom i za kirurge i pacijente. Međutim, kada je planirana velika operacija, te prednosti nestaju. Dodatno, fileri su privremeni alati koji u nekim situacijama mogu biti nepoželjni. Autologno presađivanje masti ima važnu ulogu u pomlađivanju lica. Zapravo, jedinstveni regenerativni potencijal lipofillinga dovodi do izvrsnih rezultata zahvaljujući svojstvima i ulozi matičnih stanica dobivenih iz masti. Iz tog razloga, lipofilling ima jedinstvena svojstva, a plastični kirurzi ga mogu koristiti ne samo za ispravljanje nedostataka mekih tkiva već i za pomlađivanje kože lica (50). Gubitak volumena lica, osobito u periorbitalnoj regiji, važna je komponenta starenja i posljedica je preraspodjele i atrofije masnog tkiva lica. Tradicionalni pristupi pomlađivanju lica oslanjali su se na subtraktivne kirurške tehnike, fokusirajući se na eksciziji kože, mišića i/ili masnog tkiva (51). Tradicionalno presađivanje masti uključuje Colemanovu tehniku prikupljanja masnih stanica nakon čega slijedi distribucija strukturnog masnog implantata kroz različite dermalne slojeve lica, od dubokih do površnih (52). Nedostaci tradicionalnog presađivanja masti uključuju rizik od nepravilnog nakupljanja masti, nekroze masti i postojanje vidljive kvržice nakon aplikacije. Budući da je koža kapaka obično tanka, periokularno područje je najosjetljivije na probleme s konturom, pa se stoga preporučuje duboka implantacija masnog tkiva (53). Kao odgovor na zabrinutosti poput onih gore navedenih, mnogi su se autori nedavno usredotočili na tehnike presađivanja mikromasti (52). Glavni učinak injekcije mikromasti je poboljšanje vitalnosti adipocita putem raskidanja masnih lobula, što je suprotno Colemanovoj tezi da je očuvanje lobularne strukture bitno za preživljavanje masti. Štoviše, Moscatello i suradnici su pokazali da veća površina poremećenih masnih lobula na mjestu aplikacije primatelja značajno poboljšava preživljavanje masti nakon injekcije.

U novije vrijeme, različiti autori su predložili "ultra-mikro" masnoću kao vrlo površinski implantat u periokularnom i perioralnom području (54). Ove novije tehnike temelje se na prikupljanju masti s Colemanovim tradicionalnim kanilama, nakon čega slijede različiti modaliteti obrade masti kako bi se raskinuli veliki masni lobuli Tonnard i suradnici izvijestili su da ručna emulzifikacija masti daje otopinu nanomasti bogatu SVF-om i matičnim stanicama dobivenim iz masti, ali bez živih adipocita. Posljedično, indikacije za nanomast su ograničene na regeneraciju kože i ne uključuju obnavljanje volumena (54). Glavni učinak injekcije nanomasti je aktivnost matičnih stanica pa bi se injekcija nanomasti mogla smatrati in vivo proces tkivnog inženjeringa. Možda bi bilo logično odbaciti mrtvu frakciju adipocita iz nanomasti i ubrizgati samo pročišćenu stromalnu vaskularnu frakciju ali, poznato je da apoptotske stanice oslobađaju citokine i privlače makrofage koji induciraju čimbenike rasta i igraju važnu ulogu u regeneraciji oštećenog tkiva. Dakle injekcija fragmentiranih adipocita može imati stimulativni učinak na diferencijaciju matičnih stanica i regeneraciju tkiva (54). Estetski, glavne kirurške indikacije lipofillinga za pomlađivanje lica su korekcija podočnjaka kao dodatak blefaroplastici, ili kao alternativni tretman za upale oči i malarne vrećice (55). Ponovno ubrizgavanje masti važan je korak u ukupnom uspjehu transplantata. Masnoća se ubrizgava u uzdužne tunele koji tvore 3-dimenzionalnu mrežu za promicanje revaskularizacije i preživljavanja grafta, prema Colemanovoj tehnici. 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 (56). U donjim kapcima presađivanje masti pomaže vratiti volumen, uključujući periorbitalnu regiju. Točke ubrizgavanja nalaze se izvan zigomatične kosti i u "dolini suza" (57). 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. Bolje razumijevanje mehanizama starenja lica, koji se sastoje od atrofije masti i ptoze različitih odjeljaka lica, omogućilo je da se prijenos masti smatra mogućom tehnikom za pomlađivanje lica, osobito kapaka (55).

### **6.1.2. Rinoplastika**

Pacijenti koji se odluče na augmentacijsku rinoplastiku često imaju zabrinutost zbog niskog dorzuma nosa i kratkog nosa. Autologni transplantati i sintetski implantati mogu rezultirati prihvatljivim ishodima rinoplastike. Općenito, sintetski implantati su povezani s većom stopom komplikacija, poput pomaka i ekstruzije. Coleman je naglasio da strukturno presađivanje masti na regije s tankom kožom, kao što je periorbitalno područje, mora uključivati sitne masne čestice. Dorzum nosa karakterizira relativno tanka koža i ograničen prostor pa je vjerojatnije da će implantacija velikih masnih čestica dovesti do pomicanja implantata, nodulacije i nepravilnosti na koži. Stoga se često koristi autologna transplantacija mikromasti za korekciju profila nosa (58).

### **6.2. Kongenitalni deformiteti**

Kraniofacijalni sindromi često su obuhvaćeni genetskim mutacijama, što rezultira stenozom kranijalnog šava koja ne zahvaća samo lubanju nego često i bazu lubanje. Općenito postoji značajna zahvaćenost orbito-nazo-zigomatičnog kompleksa, srednjeg lica i maksilarno-mandibularnog kompleksa. Korektivni zahvati oslanjaju se na osteotomiju i koštano presađivanje za višedimenzionalnu korekciju. Ovaj koštani temelj pruža najveće poboljšanje izgleda i simetrije lica, ali pacijentima često nedostaje volumen mekog tkiva. Kompozitni osteomiofascijski mikrovaskularni slobodni zalisci korišteni su u prošlosti, ali nose značajan stupanj morbiditeta. Prijenos autologne masti izvrstan je dodatni postupak za daljnju korekciju kontura lica poboljšanjem strukturne potpore (59).

Tablica 1. **Indikacije za autologni transfer masti kod kongenitalnih, traumatskih i stečenih deformiteta (59).**

<b>KONGENITALNI DEFORMITETI</b>	<b>TRAUMATSKI DEFORMITETI</b>	<b>STEČENI DEFORMITETI</b>
Pierre Robin sindrom	Lagoftalmus	Lipoatrofija povezana s HIV-om
Treacher Collins sindrom	Ektropij	Postablativni defekti mekih tkiva
Nagerov sindrom	Asimetrija lica nakon traume	Rekonstrukcija temporomandibularnog zgloba
Hemifacijalna mikrosomija	Depresija frontalnog sinusa	Revizija ožiljaka
Progresivna hemifacijalna atrofija	Egzoftalmus	Defekti nakon ortognatske kirurgije

Pokazalo se da mezenhimalne matične stanice dobivene iz masti potiču stvaranje nove kosti. Godine 2004. Lendeckel i suradnici objavili su upotrebu matičnih stanica dobivenih iz masti za regeneraciju kosti kraniuma(60). Taylor je liječio adolescentnog pacijenta s bilateralnim orbito-zigomatičnim defektima s kosti koja je konstruirana iz koštanog alografta, matičnih stanica dobivenih iz masti, rekombinantnog humanog koštanog morfogenetičkog proteina-2 i periostalnih transplantata (61). Kao što je već spomenuto, kraniofacijalni sindromi često su popraćeni manjkom volumena mekog tkiva. Sindrom Treacher Collins i Nager karakterizirani su deformitetima orbite i srednjeg lica. Bolesnici imaju obostranu malarnu, infraorbitalnu i mandibularnu hipoplaziju te deformacije vanjskog uha i orbitalno-palpebralne defekte. Mnogi kirurzi zagovaraju presađivanje zigomatične kosti naspram osteotomije u kombinaciji s lateralnim kantopeksijama. Ovom tehnikom nedostatak mekog tkiva se korigira pedikularnim kožno-mišićnim režnjem gornjeg kapka, kožnim transplantatom ili slobodnim režnjem mekog tkiva (59).

Stanja kao što je progresivna hemifacijalna atrofija koja obično zahvaća potkožni sloj jedne strane lica, uspješno su liječena autolognim presađivanjem masnog tkiva s manjim morbiditetom u usporedbi s drugim postupcima kao što su prijenos pedikularnih režnjeva i prijenos mikrovaskularnog tkiva (62).

### **6.3. Traumatski deformiteti**

Transfer autolognog masnog tkiva za traumatske deformacije nudi obećavajuće rezultate. Cilj posttraumatske rekonstrukcije lica je vratiti oblik i funkciju. Oralni i maksilofacijalni kirurzi su upoznati s autolognim prijenosom masti za obliteraciju nazofrontalog duktusa nakon prijeloma frontalnog sinusa. Suvremeno presađivanje masti za traumatske deformacije nudi kirurgu mogućnost za liječenje asimetrija, povećanje volumena mekog tkiva koje se može koristiti za liječenje distopija i egzoftalmusa, kao i pomoć u liječenju ožiljaka. Prijenosom masti u periorbitalnu regiju može se povećati volumen orbite, čime se podiže bulbus i potencijalno ispravlja diplopija (59).

### **6.4. Stečeni deformiteti**

Atrofija masti temeljna je karakteristika procesa starenja. Gubitak volumena, smanjenje masnih jastučića i žućkasta koža lako su prepoznatljive značajke lica koje stari. Autologni transfer masti pomaže u revoluciji lica i poboljšanju tonusa i teksture kože. Isti principi se koriste za liječenje gubitka volumena koji je posljedica medicinskih stanja. S pojavom visokoaktivne antiretrovirusne terapije (highly active antiretroviral therapy- HAART) za HIV, pacijenti sada žive neograničeno s gotovo nevidljivim virusnim opterećenjem. Posljedično tome sve više pacijenata traži kozmetički tretman lipoatrofije lica povezane s HIV-om. Ako kirurg planira autologni prijenos masti za lipoatrofiju povezanu s HIV-om, neophodno je prepoznati da mjesta prikupljanja masti mogu sadržavati masnoću koja je predisponirana na atrofiju ili hipertrofiju (59).

U HIV pozitivnih žena, preporučena mjesta prikupljanja masti uključuju submentum, bivolju grbu, donji dio trbuha i stidni brežuljak. Kod muškaraca, poželjna područja uključuju gornji dio trbuha i stidni brežuljak (63). Transfer masti obično se koristi u operacijama temporomandibularnog zgloba-TMZ. Autologne masne stanice s abdomena često se koriste u otvorenim operacijama TMZ-a nakon uklanjanja diska ili kapsule kako bi se smanjio rizik od formiranja heterotrofne kosti.

Osim svoje uloge u kirurgiji TMZ-a, transfer masti može se primijeniti i za prekrivanje deformiteta tvrdog tkiva koje nastaje nakon ortognatskog zahvata. Ponekad nakon ortognatskog zahvata donje čeljusti može doći do ureza ili udubljenja na donjem rubu mandibule. Osnovni uzrok može biti loša prilagodba i fiksacija donjih rubova proksimalnih i distalnih segmenata, ili koštana resorpcija donjeg ruba mandibule zbog povlačenja žvačnih mišića. Takav urez je često neprivlačan i daje pacijentu ostarjeli izgled. Urezivanje se lako može liječiti obnavljanjem volumena. Masne stanice se mogu aplicirati duž donje granice mandibule kako bi se osigurao odgovarajući volumen tkiva i obnovila kontura (59).

## **6.5. Opekline**

Opekline su razorne trauma sa sustavnim posljedicama. Iako se stopa preživljavanja povećava, opekline ostaju veliki izazov u području cijeljenja kožnih rana. Pacijenti s velikim opeklinama nemaju dovoljno kože da pokriju svoje opekline, a trenutno korišteni kožni nadomjesci i kultivirani epitelni autotransplantati još uvijek nisu učinkovita rješenja (50). Transplantirana koža od donora trenutno nije opcija zbog odbacivanja transplantata; međutim, povećanje imunotolerancije putem terapije matičnim stanicama može prevladati ovaj problem. Regenerativna medicina korištenjem matičnih stanica učinkovita je, niskog morbiditeta i visokokvalitetna terapija za pokrivanje kože kod opekline, uglavnom zbog regeneracije kožnih adneksa i minimalnog rizika od hipertrofičnih ožiljaka (64). Hipertrofični ožiljci od opekline javljaju se u otprilike 75% pacijenata bijele rase s opeklinama trećeg stupnja. Ishodi opekline i dalje predstavljaju estetske i funkcionalne probleme kod pacijenata kao i zabrinutost u vezi s društvenim i psihičkim životom bolesnika (65).



Kako bi se poboljšao terapijski odgovor nakon tretmana matičnim stanicama u bolesnika s opeklinama, intenzivan inženjering tkiva s razvojem 3-dimenzionalne stanične kulture od vitalne je važnosti, kao i poboljšani tretmani predkondicioniranja stanica i optimizirani uvjeti kulture (66).

## 6.6. Ožiljci

Pacijenti s retraktibilnim i bolnim ožiljcima koji ugrožavaju normalnu dnevnu aktivnost i pokretljivost zahvaćenog zgloba mogu iskoristiti prednosti tretmana lipofilingom. Zapravo, transplantacija masti može se koristiti ne samo za popunjavanje atrofičnih ožiljaka, već i za smanjenje kontrakture ožiljaka kao regenerativna alternativa drugim kirurškim tehnikama (67). To je moguće zahvaljujući matičnim stanicama dobivenim iz masnog tkiva. S histološkog stajališta, autologni transplantati masti pokazuju sposobnost regeneracije dermisa i potkožnog tkiva i poboljšanja kvalitete kože u području ožiljaka, s povećanjem količine masnog sloja, taloženjem novog kolagena i poticanjem lokalne neoangiogeneze (68). Mojallal i suradnici pokazali su da presađivanje masnog tkiva stimulira sintezu kolagenih vlakana na mjestu primjene i čini dermis debljim, čime se poboljšava kvaliteta kože. Također smatra se da regenerativna uloga masti u područjima s ožiljcima se može pripisati oslobađanju zarobljenih živaca tako da se neuropatska bol smanjuje. Osim toga, poboljšanje neurogene boli može se održati prijenosom transplantata masti oko živca kako bi se izbjegle rekurentne kontrakture ožiljaka (69). Autologni transplantati masti omogućuju koži da postane mekša, fleksibilnija i rastezljiva, a vrlo često boja sličí onoj okolne nezahvaćene kože. Druga važna kvaliteta popuštanja ožiljaka, što površinskih što dubokih, je poboljšanje pokretljivosti zahvaćenog dijela tijela, zglobova, kapaka, nazalnih valvula i usta, kao i mogućnost da pacijent ima djelomično obnovljene izraze lica. U bolesnika s izraženom depresijom kože, popuštanje ožiljaka autolognim presađivanjem masti često popunjava te nedostatke volumena, što dovodi do izvrsnih kozmetičkih rezultata i pozitivno utječe na sliku o tijelu pacijenta (68).

## 6.7. Radiodermatitis

Radijacijski dermatitis je uzrokovan produljenom izloženošću kože ionizirajućem zračenju. Može se vidjeti u bolesnika koji primaju terapiju zračenjem, sa ili bez adjuvantne kemoterapije. Upala kože nakon izlaganja radioterapiji (radiodermatitis) može se klasificirati u tri specifična tipa: akutni radiodermatitis, kronični radiodermatitis i eozinofilne, polimorfne i pruritične erupcije povezane s radioterapijom (70). Rigotti i suradnici izvijestili su da je transplantacija lipoaspirata koji sadrže matične stanice dobivene iz masti vrlo učinkovit terapijski pristup za liječenje degenerativnih, kroničnih lezija uzrokovanih kasnim učincima zračenja u sklopu onkoloških tretmana. Zapravo, analiza oštećenog tkiva zračenjem otkrila je značajno smanjenje kapilarnog sloja. Zbog angiogenih čimbenika koji se oslobađaju iz matičnih stanica dobivenih iz masti, prijenos masnih stanica je prekinuo začarani krug vaskularnih lezija, ishemije, hiperpermeabilnosti i fibroze te je pogodovalo rastu mikrovaskularnog sloja s ispravnim omjerom adipocita i kapilara. Ove promjene dovode do stvaranja novih žila, što u konačnici poboljšava cirkulaciju. Oni su unaprijedili ideju da će lanac događaja koji dovode do poboljšanja tkiva biti sljedeći: ciljanje oštećenih područja sa matičnim stanicama, oslobađanje angiogenih čimbenika, stvaranje novih žila i oksigenacija (71).

## 7. Komplikacije

**Tablica 2.** Moguće komplikacije povezane sa autolognim transferom masnih stanica (72).

<b>Oteklina</b>
<b>Infekcija</b>
<b>Nekroza kože</b>
<b>Embolija</b>
<b>Sljepoća</b>
<b>Tromboza kavernoznog sinusa</b>
<b>Asimetrija</b>

Svaki korak u transplantaciji masti, tj. prikupljanje, obrada i ubrizgavanje, je važan, ali vitalnost prikupljenih masnih stanica je ključna. Šanse za preživljavanje su veće što se masnim transplantatom manje manipulira i što se brže ponovno ubrizgava. Čini se da su komplikacije na mjestu prikupljanja masnih stanica minimalne i povezane s tehnikom liposukcije. Moguće komplikacije uključuju modrice, otekline, stvaranje hematoma, paresteziju ili bol, infekciju, hipertrofične ožiljke, nepravilnosti kontura i oštećenja vitalnih struktura zbog intraperitonealne ili intramuskularne penetracije kanile (73). Glavne komplikacije pomlađivanja lica prijenosom masti mogu se pripisati ubrizgavanju masnih transplantata u "opasna" područja kao što su glabella i nazolabijalni nabori (74). Zapravo, masni transplantati mogu uzrokovati trombozu cerebralne ili očne arterije, s povećanjem lokalnog tlaka, što rezultira refluksom masti u oftalmičku arteriju i unutarnju karotidnu arteriju. Za ograničavanje ovog rizika i rizika od masne embolije te ozbiljnih posljedica, preporučuje se provjera odsutnosti refluksa krvi u štrcaljku prije injekcije, sporo ubrizgavanje pri niskom tlaku i korištenje kanile s tupim vrhom (75). Kada se prijenos masti koristi za korekciju dorzuma nosa, kirurzi bi trebali spriječiti porast lokalnog tlaka koji bi mogao potjerati masne stanice uzvodno do oftalmičke arterije gdje bi mogao začepiti središnju arteriju mrežnice i uzrokovati poremećaj vida ili sljepoću (76). Također postoje i neke estetske komplikacije koje su povezane sa samom aplikacijom masnih stanica.

Kvržica se definira kao mala, diskretna masa ubrizgane masti koja se može pojaviti iz dva razloga. Prvo, kvržica može nastati ako se prevelik bolus masti stavi u osjetljivo područje poput donjeg kapka. Drugo, masnoća je možda bila postavljena previše površno tako da postaje vidljiva kao deformitet konture. Iako injekcije steroida mogu biti razuman prvi korak, te će se kvržice možda trebati izrezati kako bi se postiglo potpuno razrješenje. Ako je potrebna ekscizija u predjelu donjeg kapka, najdiskretnije mjesto za inciziju je u suznoj šupljini na spoju tanke kože donjeg kapka i deblje kože obraza (77). Nedovoljna korekcija koja dovodi od asimetrije je definitivno najlakši problem konture za ispravljanje i treba ga predvidjeti kod svakog pacijenta. Svim se pacijentima savjetuje vjerojatnost da će biti potreban drugi postupak prijenosa masti za postizanje idealnog rezultata. Prijenos dodatne masti vrlo je lak zadatak u usporedbi s teškim zadatkom ekstrakcije. Potreba za sekundarnim prijenosom masti češće se uočava kod pacijenata kojima je potrebno povećanje volumena, onih koji puše i onih koji ekstremno vježbaju (77).

## 8. Zaključak

Transfer masti je rekonstruktivni i kozmetički postupak za bolesnike s gubitkom volumena ili deformitetima konture koji su posljedica bolesti, traume, urođene greške, ekstirpacije tumora ili procesa prirodnog starenja. Zapravo je mast najbliža idealnom fileru jer je lako dostupna, lako se može dobiti, ima nizak morbiditet na mjestu donora, biokompatibilna je a proces je ponovljiv , jeftin i svestran. Stoga se nameće kao standard preko kojeg se uspoređuju svi drugi fileri.

Unatoč stalnoj zabrinutosti zbog preživljavanja i dugovječnosti masnih transplantata nakon implantacije i nepredvidivosti dugoročnog ishoda, masne stanice se uspješno koristi kao filer u mnogim različitim kliničkim situacijama. Iz tog razloga, masne stanice imaju važnu ulogu u liječenju hemiatrofije lica i lipodistrofije, u rekonturiranju i pomlađivanju kože lica i ruku, u liječenju udubljenih ili izmijenjenih ožiljaka, a također i u liječenju skleroderme. Upravo je ta regenerativna sposobnost od posebnog interesa za liječenje kroničnih rana, uključujući terapiju opekline i ulkusa. Također se uspješno koristi u kirurgiji usne i nepca, u orbitalnoj rekonstrukciji i u liječenju bolnih neuroma ekstremiteta. Isto tako korisno je u operaciji TMZ-a, za liječenje ankiloze i prevenciju fibroze.

Usavršene metode ekstrakcije, obrade i implantacije matičnih stanica dobivenih iz masti pokrenule su lavinu istraživanja te dalje otkrivaju vrlo visoku regenerativnu sposobnost za veliki broj različitih organa i tkiva, otvarajući nove perspektive i mogućnosti regenerativne medicine.

## 9. Zahvale

Prvenstveno bi se htio zahvaliti svom mentoru, doc. Ivanu Rašiću koji je od prvog našeg sastanka i email-a bio vrlo ljubazan i susretljiv. Genijalno mi je predložio ovu temu kao rezultat njegovog dugogodišnjeg rada i iskustva ali i mojeg interesa za kirurgiju glave i vrata. Ova rad bi bilo puno teže napisati bez njegovih savjeta i podrške.

Neizmjereno hvala cijeloj mojoj obitelji, a pogotovo mojoj majci i sestri koje su cijelo vrijeme bile uz mene, bodrile me, imale strpljenja i razumijevanja za sve vikende koje nisam mogao doći doma nego sam ostao učiti za neki ispit, za sva putovanja na koja sam odlazio kad bih očistio godinu, i za sve moje izvan nastavne aktivnosti koje su one podržavale. Siguran sam da bi tata bio ponosan na nas.

Hvala svim prijateljima, onima koji su već dugo godina uz mene iz Koprivnice, također mojim prvim prijateljima sa fakulteta iz Osijeka, i prijateljima iz Zagreba s kojima je lakše bilo doći do kraja fakulteta, i svi oni koji su mi uistinu uljepšali studentske dane i maksimalno olakšali da što prije diplomiram, iako su mi znali otežati nebrojeno puta kada bi me pozivali na razna druženja na koja ja nisam mogao otići zato što sam većinom učio.

Ako sam nekog zaboravio spomenuti nemojte mi zamjeriti, ali sigurno sam vas se sjetio kada sam pisao ovaj rad i stigao do kraja studija medicine.

## 10. Literatura

1. Bellini E, Grieco MP, Raposio E, The science behind autologous fat grafting, *Annals of Medicine and Surgery* (2017), doi: 10.1016/j.amsu.2017.11.001.
2. Billings E., Jr., May J.W., Jr. Historical review and present status of free fat graft auto transplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 1989;83:368–381.
3. Van der Meulen . 1919. Considérations générales sur les greffes graisseuses et séro-graisseuses épiplöïques et leurs principaux applications.
4. Neuber G.A. Fett transplantation. *Verl Dtsch. Ges. Chir.* 1893;22:66
5. Coleman S.R. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006;118:108S–120S.
6. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg.* 1995 Sep-Oct;19(5):421-5. doi: 10.1007/BF00453875. PMID: 8526158.
7. Li B.W., Liao W.C., Wu S.H., Ma H. Cryopreservation of fat tissue and application in autologous fat graft: in vitro and in vivo study. *Aesthet. Plast. Surg.* 2012;36:714–722.
8. Gir P., Brown S.A., Oni G., Kashefi N., Mojallal A., Rohrich R.J. Fat grafting: evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012;130:249–258.
9. Leong D.T., Hutmacher D.W., Chew F.T., Lim T.C. Viability and adipogenic potential of human adipose tissue processed cell population obtained from pump-assisted and syringe-assisted liposuction. *J. Dermatol. Sci.* 2005;37:169–176.

10. Tremolada C., Palmieri G., Ricordi C. Adipocyte transplantation and stem cells: plastic surgery meets regenerative medicine. *Cell Transpl.* 2010;19:1217–1223.
11. Katz A.J., Lull R., Hedrick M.H., Futrell J.W. Emerging approaches to the tissue engineering of fat. *Clin. Plast. Surg.* 1999;26:587–603.
12. Higuci A., Chuang C.W., Ling Q.D., Huang S.C., Wang L.M., Chen H., Chang Y., Wang H.C., Bingh J.T., Chang Y., Hsu S.T. Differentiation ability of adipose-derived stem cells separated from adipose tissue by a membrane filtration method. *J. Memb. Sci.* 2011;366:286–294.
13. Caruana G., Bertozzi N., Boschi E., Pio Grieco M., Grignaffini E., Raposio E. Role of adipose-derived stem cells in chronic cutaneous wound healing. *Ann. Ital. Chir.* 2015;86:1–4.
14. Friedenstein AJ, Piatetzky S II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 1966;16: 381e90.
15. Gimble J, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy* 2003; 5:362e9
16. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007;100:1249e60.
17. Cawthorn WP, Scheller EL, MacDougald OA. Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future. *J Lipid Res* 2012;53:227e46.
18. Zuk PA, Zhu M, Mizumo H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7:211e28.



19. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8:315e7.
20. Moon MH, Kim SY, Kim YJ, et al. Human adipose tissue derived mesenchymal stem cells improve postnatal neovascularization in a mouse model of hindlimb ischemia. *Cell Physiol Biochem* 2006;17: 279e90.
21. Kim WS, Park BS, Sung JH, et al. Wound healing effect of adipose- derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2007;48:15e24.
22. Kim WS, Park BS, Kim HK, et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci* 2008;49:133e42.
23. Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004;109:1292e8.
24. Kode JA, Mukherjee S, Joglekar MV, et al. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration. *Cytotherapy* 2009;11:377e91.
25. Calderon D, Planat-Benard V, Bellamy V, et al. Immune response to human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors and adipose-derived stromal cells. *J Cell Mol Med* 2012;16:1544e52.
26. Hoogduijn MJ, Roemeling-van Rhijn M, Korevaar SS, et al. Immunological aspects of allogeneic and autologous mesenchymal stem cell therapies. *Hum Gene Ther* 2011;22:1587e91.
27. Casadei A, Epis R, Ferroni L, et al. Adipose tissue regeneration: a state of the art. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:462543.

28. Hwangbo S, Kim J, Her S, et al. Therapeutic potential of human adipose stem cells in a rat myocardial infarction model. *Yonsei Med J* 2010;51:69e76.
29. Jeong JH, Lee JH, Jin ES, et al. Regeneration of intervertebral discs in a rat disc degeneration model by implanted adipose tissue- derived stromal cells. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:1771e7.
30. Ryu HH, Lim JH, Byeon YE, et al. Functional recovery and neural differentiation after transplantation of allogenic adipose-derived stem cells in a canine model of acute spinal cord injury. *J Vet Sci* 2009;10:273e84.
31. De La Fuente R, Bernad A, Garcia-Castro J, et al. Retraction: spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2010;70:6682.
32. Liu Y, Han ZP, Zhang SS, et al. Effects of inflammatory factors on mesenchymal stem cells and their role in the promotion of tumor angiogenesis in colon cancer. *J Biol Chem* 2011;286:25007e15.
33. Kakagia D., Pallua N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. *Surg. Innov.* 2014;21:327–336.
34. Pu L.L., Cui X., Fink B.F., Cibull M.L., Gao D. The viability of fatty tissues within adipose aspirates after conventional liposuction: a comprehensive study. *Ann. Plast. Surg.* 2005;54:288–292.
35. Campbell G.-L., Laudenslager N., Newman J. The effect of mechanical stress on adipocyte morphology and metabolism. *Am. J. Cosmet. Surg.* 1987;4:89–94
36. Coleman S.R. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006;118:108S–120S.

37. Kasem A., Wazir U., Headon H., Mokbel K. Breast lipofilling: a review of current practice. *Arch. Plast. Surg.* 2015;42:126–130.
38. Fournier P.F., Otteni F.M. Lipodissection in body sculpturing: the dry procedure. *Plast. Reconstr. Surg.* 1983;72:598–609.
39. Mojallal A., Foyatier J.L. The effect of different factors on the survival of transplanted adipocytes. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2004;49:426–436.
40. Simonacci F., Bertozzi N., Grieco M.P., Grignaffini E., Raposio E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann. Med. Surg.* 2017;20:4960.
41. Cleveland E.C., Albano N.J., Hazen A. Roll, spin, wash, or filter? Processing of lipoaspirate for autologous fat grafting: an updated, evidence-based review of the literature. *Plastic Reconstr. Surg.* 2015;136:706–713.
42. Condé-Green A., Gontijo De Amorim N.F., Pitanguy I. Influence of decantation, washing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspirated adipose tissue: a comparative study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010;63:1375–1381
43. Ramon Y., Shoshani O., Peled I.J. Enhancing the take of injected adipose tissue by a simple method for concentrating fat cells. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005;115:197–201.
44. Condé-Green A., Gontijo De Amorim N.F., Pitanguy I. Influence of decantation, washing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspirated adipose tissue: a comparative study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010;63:1375–1381.
45. Kaufman M.R., Bradley J.P., Dickinson B. Autologous fat transfer consensus survey: trends in techniques for harvest, preparation, and application, and perception of short- and long-term results. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007;119:323–331.

46. Kurita M., Matsumoto D., Shigeura T., Sato K., Gonda K., Harii K., Yoshimura K. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121:1033–1041.
47. Salinas H.M., Broelsch G.F., Fernandes J.R. Comparative analysis of processing methods in fat grafting. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014;134:675–683.
48. Kakagia D., Pallua N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. *Surg. Innov.* 2014;21:327–336.
49. Clauser L, Zavan B, Galiè M, Di Vittorio L, Gardin C, Bianchi AE. Autologous Fat Transfer for Facial Augmentation: Surgery and Regeneration. *J Craniofac Surg.* 2019May/Jun;30(3):682-685
50. Atiyeh B.S., Costagliola M. Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns.* 2007;33:405–413.
51. Massry G.G., Azizzadeh B. Periorbital fat grafting. *Facial Plast. Surg.* 2013;29:46–57.
52. Coleman S.R. Facial recontouring with lipostructure. *Clin. Plast. Surg.* 1997;24:347–367.
53. Serra-Renom J.M., Serra-Mestre J.M. Periorbital rejuvenation to improve the negative vector with blepharoplasty and fat grafting in the malar area. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*
54. Tonnard P., Verpaele A., Peeters G., Hamdi M., Cornelissen M., Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast. Reconstr. Surg. J.* 2013;132:1017–1026.

55. Boureaux E., Chaput B., Bannani S., Herlin C., De Runz A., Carloni R., Mortemousque B., Mouriaux F., Watier E., Bertheuil N. Eyelid fat grafting: indications, operative technique and complications; a systematic review. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016;44:374–380.
56. Lin T.M., Lin T.Y., Chou C.K., Lai C.S., Lin S.D. Application of microautologous fat transplantation in the correction of sunken upper eyelid. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.*
57. Le T.P., Peckinpaugh J., Naficy S., Amadi A.J. Effect of autologous fat injection on lower eyelid position. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2014;30:504–507.
58. Kao W.P., Lin Y.N., Lin T.Y., Huang Y.H., Chou C.K., Takahashi H., Shieh T.Y., Chang K.P., Lee S.S., Lai C.S., Lin S.D., Lin T.M. Microautologous fat transplantation for primary augmentation rhinoplasty: long-term monitoring of 198 Asian patients. *Aesthet. Surg. J.* 2016;36:648–656
59. Diepenbrock RM, Green JM 3rd. Autologous Fat Transfer for Maxillofacial Reconstruction. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018 Mar;26(1):59-68.
60. Lendeckel S, Joedicke A, Christophis P, et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32: 370e3.
61. Taylor JA. Bilateral orbitozygomatic reconstruction with tissue-engineered bone. *J Craniofac Surg* 2010;21:1612e4.
62. Agostini T, Spinelli G, Marino G, et al. Esthetic restoration in progressive hemifacial atrophy (Romberg disease): structural fat grafting versus local/free flaps. *J Craniofac Surg* 2014;25:783e7.

63. Teplica D. Discussion: autologous fat grafting and injectable dermal fillers for human immunodeficiency virus-associated facial lipodystrophy: a comparison of safety, efficacy, and long-term treatment outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:507e9.
64. Zhang C.P., Fu X.B. Therapeutic potential of stem cells in skin repair and regeneration. *Chin. J. Traumatol.* 2008;11:209–221
65. Bruno A., Delli Santi G., Fasciani L., Cempanari M., Palombo M., Palombo P. Burn scar lipofilling: immunohistochemical and clinical outcomes. *J. Craniofac. Surg.* 2013;24:1806–1814.
66. Davis D.R., Stewart D.J. Autologous cell therapy for cardiac repair. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011;11:489–508.
67. Khouri R.K., Smit J.M., Cardoso E., Pallua N., Lantieri L., Mathijssen I.M., Khouri R.K., Jr., Rigotti G. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction? *Plast. Reconstr. Surg.* 2013;132:1280–1290.
68. Klinger M., Caviggioli F., Klinger F.M., Giannasi S., Bandi V., Banzatti B., Forcellini D., Maione L., Catania B., Vinci V. Autologous fat graft in scar treatment. *J. Craniofac. Surg.* 2013;24:1610–1615.
69. Mojallal A., Lequeux C., Shipkov C., Breton P., Foyatier J.L., Braye F., Damour O. Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009;124:765–774.
70. Bernier J., Bonner J., Vermorcken J.B., Bensadoun R.J., Dummer R., Giralt J., Kornek G., Hartley A., Mesia R., Robert C., Segaeert S., Ang K.K. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 2008;19:142–149.

71. Rigotti G., Marchi A., Galiè M., Baroni G., Benati D., Krampera M., Pasini A., Sbarbati A. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007;119:1409–1422.
72. Hassan Abbas Khawaja and Enrique Hernández-Pérez. *International Journal of Cosmetic Surgery and Aesthetic Dermatology*. Jun 2002. 131-138
73. Smith P., Adams W.P., Jr., Lipschitz A.H., Chau B., Sorokin E., Rohrich R.J., Brown S.A. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006;117:1836–1844.
74. Park S.H., Sun H.J., Choi K.S. Sudden unilateral visual loss after autologous fat injection into the nasolabial fold. *Clin. Ophthalmol.* 2008;2:679–683.
75. Boureaux E., Chaput B., Bannani S., Herlin C., De Runz A., Carloni R., Mortemousque B., Mouriaux F., Watier E., Bertheuil N. Eyelid fat grafting: indications, operative technique and complications; a systematic review. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016;44:374–380.
76. Lin T.M., Lin T.Y., Chou C.K., Lai C.S., Lin S.D. Application of microautologous fat transplantation in the correction of sunken upper eyelid. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2014;2:e259.
77. Robert A. Glasgold, Mark J. Glasgold, Samuel M. Lam, Complications Following Fat Transfer, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, Volume 21, Issue 1, 2009.

## 11. Životopis

Rođen sam 1.8.1996. u Koprivnici gdje sam završio osnovnu školu "Đuro Ester" i gimnaziju "Fran Galović Koprivnica". Nakon toga 2016. godine upisao sam medicinski fakultet u Osijeku, no zbog spleta okolnosti i životne situacije nakon 3. godine studija odlučio sam svoje školovanje nastaviti na Medicinskog fakultetu u Zagrebu.

Tijekom studija bio sam demonstrator na katedri za Anatomiju i neuroznanost (Os) te katedri za Fiziologiju i imunologiju (Zg). Također sam sudjelovao u mnogim izvannastavnim aktivnostima, radionicama i predavanjima te sam kao student 2. Godine sudjelovao na CroMSIC razmjeni u trajanju mjesec dana u bolnici Sant Joan de Deu u Barceloni.

Autor sam nekoliko sažetaka koji su objavljeni u časopisima i sudjelovao sam na kongresima kao što su 6. Kongres Hitne medicine i KoHOM.

Redovito se bavim sportom kao što su skijanje, planinarenje, trčanje i plivanje te volim aktivno provoditi slobodno vrijeme. Također iznimno volim putovati i istraživati nove kulture, tako da sam do sada sa svojih 25 godina posjetio 30 država svijeta.

Također dobitnik sam STEM stipendije koju sam primao tijekom studija medicine.