

## Hücresel tedavi ürünlerinin klinik kullanım alanları

### *Clinical applications of cellular therapy products*

Serpil Yanbakan

#### ÖZET

Birden fazla hücre tipine farklılaşma özelliğine sahip yetişkin kök hücreleri pek çok rejeneratif tıp araştırma alanında kullanılmaktadır. Özellikle kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin tedavide kullanımına ait geniş aralıklı bir olgu bildirimi vardır. Kök hücre biyolojisi hakkındaki yeni keşifler ve farklı kök hücre tiplerinin izolasyonu ile geliştirilen hücresel tedavi ürünlerinin kullanımı ile Parkinson, diyabet, kötü huylu beyin tümörleri gibi önemli hastalıklarda ilerleme kaydedilecektir. Bu derlemenin konusunu ülkemizdeki kök hücre ürünlerinin deneysel ve tedavi amaçlı olarak kullanıldığı çeşitli klinik araştırma alanları oluşturmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kemik iliği, mezenkimal kök hücreler, kök hücre araştırmaları

#### GİRİŞ

Kan ve kemik iliği kaynaklı erişkin kök hücreleri, embriyolardan hücre ayrıştırılması ile elde edilen kök hücreler, göbek kordon kanı kök hücreleri, uygulandıkları doku ya da organ özelliklerine uygun olarak plastisite yeteneğine sahip olan farklılaşmamış hücrelerdir. Yetişkin kök hücrelerinin kemik iliğinin yanı sıra, periferik kan, periost, kas dokusu, karaciğer, yağ aspirasyon materyalleri, kordon kanı, kordon stroması, plasenta, amniyon sıvısı, sinovial sıvı, diş pulpası ve maksillofasial dokulardan ayrıştırılarak çoğaltılabilmeleri mümkündür [1]. İnsanda superior iliak kanattan alınan kemik iliği aspiratından elde edilen mezenkimal kök hücre (MKH) birden çok klinik kullanım alanına sahiptir. Kemik iliği kaynaklı MKH'nin intravenöz infüzyonu sonrasında, kemik kırığı, miyokard enfarktüsü ve iskemik serebral hasarlı yörelere özel migrasyon kapasiteleri bildirilmiştir [2,3]. Orijin aldığı dokudan farklı hücrelere farklılaşabilme yeteneği bulunan bu hücrelerin in vitro ortamda kendilerini yeniledikleri, osteojenik,

#### ABSTRACT

Adult stem cells have the potential to differentiate into multiple cell types and have usage about lots of regenerative medicine research fields. Especially bone marrow-derived mesenchymal stem cells have a wide range of case presentation. New discoveries about stem cell biology will progress new options about cellular therapy products and isolation of different stem cell types will increase hope for treatment of important illness such as Parkinson's disease, diabetes, malign brain tumors. It is the aim of this review is to present an overview of the current status of stem cell researches in different clinical applications for experimental and therapeutic purposes in our country. *J Clin Exp Invest 2015; 6 (2): 202-208*

**Key words:** Bone marrow, mesenchymal stem cells, stem cell researches

nörolojik, adipojenik ve kondrojenik hücre yönünde farklılaşma özelliği gösterdikleri bildirilmiştir [1-3].

İnsan embriyonik kök hücreleri, embriyoların iç hücre kütlelerini oluşturan hücrelerin mekanik veya immünolojik yöntemler ile ayrıştırılması sonucunda elde edilen, özel kültür ortamları ve şartlarında farklılaşmadan sürekli çoğalma özelliği gösteren hücrelerdir. Dünyada ve ülkemizde ilk kez deneysel araştırmalar ile başlatılan embriyonik kök hücre çalışmaları sonucunda tedavi amaçlı kullanım potansiyeline sahip insan embriyonik kök hücre dizileri elde edilmiştir fakat insan embriyosunun kök hücre kaynağı olarak elde edilmesi ve klinik kullanımına ilişkin etik ve yasal düzenlemelerin yerine getirilmesi gerektiği düşünülmektedir [4,5]. Ülkemizde kök hücrelerin hücresel tedavideki gelişim tarihi, 1960'lı yıllarda düşük sonucu elde edilen ceninler ile yürütüldüğü hücre kültürü çalışmaları sırasında kök hücre kavramını ilk kez ortaya atan Ordinaryüs Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün ile başlar. Dünyada ve ülkemizde daha sonraki yıllarda deneysel araştırmalar

ATİGEN-CELL Hücre ve Gen Merkezi Trabzon, Türkiye

**Correspondence:** Serpil Yanbakan,

ATİGEN-CELL Hücre ve Gen Merkezi Trabzon, Türkiye Email: serpilyanbakan@gmail.com

Received: 06.02.2015, Accepted: 17.03.2015

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015, All rights reserved

sonucunda elde edilen çeşitli kök hücre ürünleri, kan hastalıkları, doku yenilenmesi (cilt fibroblast ürünü, kıkırdak), karaciğer yetmezlikleri, doku onarımı (bağırsak, karaciğer, böbrek), kan kanseri ve solid tümör dokusu üzerinde aşı çalışmalarına ait çeşitli olgularda tedavi amaçlı olarak kullanılmıştır [6 - 8].

Bu yazıda, ülkemizde deneysel nitelikte ve tedavi amacıyla kullanılan kök hücre uygulamalarına ait, geniş aralıktaki olgu bildirimleri ve klinik kullanım alanlarından bahsedilmiştir.

### **Kan hastalıkları ve kök hücre uygulamaları**

Akut ve kronik lösemiler gibi kan hastalıklarının tedavisinde kemik iliği nakillerinin yanı sıra iyi üretim uygulamasına sahip özel laboratuvarlarda in vitro üretimi gerçekleştirilen kemik iliği kaynaklı MKH kullanımı da yaygındır. Kök hücre nakli öncesi, nakil esnasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılabilir ve araştırma ekibinde hematoloji ve endokrinoloji uzmanlarının da olduğu multidisipliner bir ekibin kurulması endokrinolojik komplikasyonların erken tanı ve tedavisinde yararlı olacaktır [7]. Anemi ile seyreden çeşitli kan hastalıkları (edinsel aplastik anemi, lösemi), bağımsızlık sistemi yetmezlikleri, plazma hücresi bozuklukları ve metabolik hastalıklarda mezenkimal kök hücre uygulamalarının yanında kordon kanı kök hücreleri de hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır [8-11]. Kordon kanı kök hücreleri, 1988 yılında Fankoni aplastik anemi hastalığı bulunan bir çocuğun tedavisinde ilk kez kök hücre kaynağı olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır [6]. Ülkemizde akraba evlilikleri nedeniyle sık rastlanan Talasemi, Fankoni aplastik anemi gibi kalıtsal bazı kan hastalıklarının tedavisinde henüz deneysel olarak yürütülen kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre kullanım çalışmalarının daha detaylı araştırmalar ile desteklenmesi gereklidir.

### **Kanser tedavisi ve kök hücre çalışmaları**

Günümüzde solid tümörlerin tedavisinde yüksek dozda kemoterapi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Belirtilen tedaviler sonrasında kanser hastalarının yaşam kalitesinin artırılması amacıyla kemik iliği kök hücrelerinin yerine allogeneik kemik iliği nakli ve bazı durumlarda sağlıklı bireylerden alınan periferik kök hücreler de verilmektedir [12,13]. Bu uygulamalara alternatif olarak nakil amacıyla kordon kanı kök hücreleri ve in vitro çoğaltımı sağlanan kemik iliği kaynaklı MKH kullanılmaktadır. Çeşitli kanser türleri üzerinde kök hücre ürünlerinin klinik etkinliğinin ka-

nıtlanması, güvenilirlik ve yan etkilerinin izlenmesi (Faz III) çalışmaları devam etmektedir. Renal hücreli kanser, kolon kanseri, melanoma, lenfoma olgularında otolog kök hücre transplantasyonu ve otolog dendritik hücreler ile hazırlanan kanser aşısı, klinik kullanım alanına sahiptir [14-20].

### **Graft Versus Host hastalığı ve kök hücre uygulamaları**

Graft Versus Host hastalığı (GVHH), kemik iliği nakillerinden sonra gerçekleşen genetik uyumun iyi olmadığı koşullarda vericinin greftinin hastanın (alıcı) vücudunu yabancı madde olarak algılayıp onu yok etmek için saldırıya geçmesi sonucu oluşur. GVHH, allogeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonlarından sonra alıcının farklı dokularına karşı saldırıya geçen donör T-lenfositlerine bağlı olarak gelişen morbidite ve mortalitesi yüksek, yaygın bir komplikasyon tablosudur. GVHH'da kemik iliği ya da kordon kanından elde edilen grafta ait immün sistem hücreleri transplant hastasının vücuduna karşı saldırıya geçerler ve bu saldırı sonucunda cilt, gözler, karaciğer ve gastrointestinal sistem gibi vücudun farklı bölümlerinde çeşitli etkiler ortaya çıkabilir. Allogeneik nakilde, aile üyelerinden, akraba dışı donörlerden ya da kordon kanı ünitesinden temin edilen kök hücreler kullanılmaktadır [11]. Allogeneik kemik iliği nakli sonrası akut ve kronik GVHH profilaksisi ve tedavisinde selektif immüno-süpresif özelliğinden dolayı klinikte en fazla kemik iliği kaynaklı MKH kullanılmaktadır [21,22].

### **Miyokardiyal rejenerasyonda kök hücre uygulamaları**

Kemik iliği kaynaklı MKH'nin kalp kası içine enjeksiyonunu takiben enfarktüs alanını sınırladığı, kardiyak fonksiyonunun yerine getirildiği bu hücrelerin kardiyomyosit, endotelial hücre, düz kas hücresine farklılaşma özelliği gösterdiği bildirilmiştir [23-25]. İskemik kalp hastaları üzerinde uygulanan kök hücre nakil çalışmaları sonucunda elde edilen olumlu sonuçların, mekanik revaskülarizasyon imkanı bulunmayan iskemik kalp hastaları için alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği bildirilmiştir [26]. Yeni kimliklendirilen bir hücre populasyonu olan kardiyak progenitor hücreleri, kardiyak rejenerasyonunda yüksek bir başarıya sahiptir [27]. İnsan göbek kordonu Wharton jeli matrisine ait MKH'nin nöron, glia ve kalp dokusu gibi çeşitli hücre türlerine farklılaştığı bildirilmiştir [28]. Olcay ve ark'na göre, kök hücre ile yapılan iskemik kalp yetersizliği tedavilerinde zamanlama, uygulama yolu, kullanılan hücre türü,

mobilizasyonda kullanılacak uygun sitokinlerin seçilmesinin önemi büyüktür [29].

Miyokardiyal onarım amacıyla uygulanan kemik iliği ya da kordon kanı kaynaklı kök hücrelerin tedavi etkinliğinin belirlenebilmesi için belirtilen araştırmaların daha uzun vadeli ve kontrollü olarak değerlendirilmesi gereklidir.

### Ortopedik kusurlarda kök hücre uygulamaları

Kök hücrelerin günümüzde ortopedik cerrahide kullanıldığı başlıca alanlar: kırık kaynamasının artırılması, psödoartroz tedavisi, kondral defektlerin tamiri, fizis hattı hasarlarının iyileştirilmesi, iskemi olan durumlarda hazırlanan kök hücre preparatları sayesinde özellikle alt ekstremitelerdeki vaskülarizasyonun artırılmasıdır [30,32-34]. Kırıkta lezyonlarının tedavisinde hücre kaynağı olarak allogeneik veya otolog kaynaklı kondrositlere alternatif olarak, kırıkta, kemik, sinoviyal doku, kas, tendon ve yağ dokusu gibi birçok farklı dokuya farklılaşma kapasitesi olan pluripotent MKH'ler de kullanılabilir. Eklem kırıkta en yakın doku olan sinoviyal dokunun vücuttaki kondrogenetik ve kırıkta dokuya farklılaşabilmesi ve yüksek proliferasyon özelliği göstermesinden dolayı çeşitli kullanım avantajına sahip olduğu bildirilmiştir [30].

Otolog kondrosit implantasyonu ile periosteal yama kullanılmadan artroskopik uygulamayı olası kılan absorbe olabilen ağların kullanımı da söz konusudur. Kemik ve kırıkta için uygulanan biyoçözünür ve biyoemilir polimerler, hidroksiapatit, kollen, fibrin, hyaluronik asit halen uygulamada olan ve çeşitli araştırmalarda kullanılan çatı materyalleridir [31-33]. Bu yöntem ile hücre ve doku oluşumunu desteklemek için çatı vazifesi gören üç boyutlu biyomateryal üzerine uygulanan hücrelerin homojen dağılımı sağlanmakta, biyokimyasal moleküllerin özelliğinden dolayı belirli bir süre sonunda çözünerek yerini ev sahibi dokuya bırakmaktadır. Çatı materyalleri kullanılarak gerçekleştirilen kök hücre tedavisinde, defekt boyutunda sınırlama olmaksızın ve dikiş gerektirmeden hastalıklı bölgenin tedavisi mümkündür [34].

### Omurilik yaralanmasında kök hücre uygulamaları

Omurilik rejenerasyonu ile ilgili deneysel çalışmalarda in vitro çoğaltımı sağlanan kemik iliği kaynaklı MKH kullanılmaktadır. Omurilik rejenerasyonunda MKH kullanımı ilk defa Parr ve ark tarafından tanımlanmıştır [35]. Omurilik yaralanmasında insan ve hayvanlar üzerindeki kök hücre uygulamaları ile ger-

çekleştirilen deneysel rejenerasyon çalışmalarının sonuçları umut vaat etmektedir [36-38]. Park ve ark tarafından spinal kord hasarı olan altı adet hastada hasarlı alana uygulanan kemik iliği hücre naklinden hemen sonra duyu almada iyileşmeler gözlemlenmiş ve 3-7 ay sonrasında da önemli derecede motor iyileşmeler tespit edilmiştir. Bu çalışmadan alınan sonuçlara göre, spinal kord yaralanmalarında kemik iliği kaynaklı kök hücre uygulamasının güvenli bir yöntem olduğu belirtilmiştir [37]. Deda ve ark, terminal safhada bulunan ve bulguları sürekli kötüleşen 13 adet Amyotrofik Lateral Skleroz hastasına medulla spinalis içerisine ve spinal kord etrafına yerleştirilen hücre depolayıcı sistemlere otolog kemik iliğinden elde edilen hematopoetik kök hücreler yerleştirmiştir. Araştırmanın sonucunda postoperatif dönemde tüm hastalarda iyileşmeler tespit edilmiştir [39]. Omurilik yaralanmalarında hücre, hayvan ve insanlar ile gerçekleştirilen deneysel araştırmaların sonuçları ümit vericidir fakat lokal ya da uzak hasarı önlemede (nöral koruma) veya iyileştirmede etkin bir tedavi halen bulunamamıştır [40]. Kaptanoğlu ve Attar'a göre, nöral korumada kullanılacak etkili kanıtlanmış güvenli bir ilaç ya da yaralanmış omuriliği tekrar çalışır hale getirecek bir rejenerasyon protokolü ya da hücre tedavisi bilinmemektedir [41]. Dünyada omurilik yaralanmasında deneysel nitelikteki Faz 1 düzeyli farmakolojik çalışmalar devam etmektedir [2,37].

Bu alandaki kök hücre uygulama çalışmalarının insanda uygulanabilir standart bir tedavi metodu seviyesine gelmesi için ürünün kinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonu üzerinde daha uzun süreli araştırmalar ile değerlendirilmesi gereklidir.

### Doku onarımı ve kök hücre uygulamaları

Hussain ve Theise [42 ], blastosist iç hücre tabakasından izole edilen embriyonik kök hücrelerin ve yetişkin kök hücrelerin pankreasın beta hücrelerinin işlevini düzenleyici rol oynadığını bildirmişlerdir. Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin hasarlı fare pankreası üzerindeki etkisinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilen bir araştırmada kök hücrelerin pankreatik rejenerasyonu sağladığı ve insülin salınımını arttırdığı bildirilmiştir [43]. Belirtilen çalışmanın sonuçları diyabet araştırmalarına ışık tutacak niteliktedir.

Yetişkin kök hücreleri ile böbrek dokusunun tamiri, hepatositlere farklılaştığı belirlenen hematopoetik hücreler ile karaciğer doku onarımını bildiren in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar mevcuttur

[44,45]. Deneysel hayvan modeli ile gerçekleştirilen bir araştırmada jejenumda debride edilen bölgeye neonatal verici ileumundan alınan kök hücre implante edilmiştir [46]. Belirtilen çalışmada, kök hücre enjeksiyonunu takiben 4 hafta sonra söz konusu bölgede işlevsel neomukoza geliştiği gözlemlenmiş ve kök hücrelerin %36 oranında hasarlı bölgeye yerleşerek yuvalandığı tespit edilmiştir. Söz konusu araştırmalarda [44-46] doğuştan ya da sonradan doku ya da organ tahribatının engellenmesi bakımından olumlu tıbbi veriler elde edilmiştir. Dünyada ve ülkemiz tıp tarihinde organ nakillerinde organ reddinin engellenmesi amacıyla Kılınç ve ark [47] tarafından ilk kez kök hücre uygulaması gerçekleştirilmiştir. Söz konusu nakilde, bağırsaklarında doğuştan emilim ve iletim bozukluğu olan dokuz aylık bir çocuğa ve Chron hastası iki genç kıza kök hücre ile birlikte geliştirilen yeni yöntemle yetişkin bir kadavradan alınan ince bağırsak nakledilmiştir. Ülkemiz ve dünyadaki organ nakillerinde hücresel tedavi yöntemi olan kök hücre kullanımının yaygın hale getirilmesi sağlıklı organ nakil sayısını arttıracak ve hasarlı organ kayıplarını da en aza indirecektir.

### **Diş hekimliğinde kök hücre çalışmaları**

Çekilen ya da kendiliğinden düşen insan süt dişi pulpasından elde edilen kök hücreler yüksek derecede proliferatif özelliktedir. Bu hücreler, adipozitler, endotelial hücreler, nöral hücreler ve odontoblastlar gibi farklı hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip genetik olarak kendisiyle tamamen aynı hücreleri oluşturabilen multipotent hücrelerdir [48]. Erişkin diş pulpasından da yüksek derecede proliferasyon özelliği olan ve in vitro şartlarda odontoblastlara dönüşen hücrelerin izole edilebileceği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir [49-51]. İnsan diş pulpası kök hücrelerinin, in vivo şartlarda hidroksiapatit ve trikalsiyumfosfatla beraber immün olarak sakatlanmış fareye transplante edildiğinde bu hücrelerin kendi kendini yenileyebilme ve odontoblastlara farklılaşabilme yetenekleri sayesinde tübüler dentin sentezleyebildikleri gösterilmiştir [52]. Süt dişlerine ait kök hücrelerin diş dokularının tamir edilmesinde, kemik rejenerasyonu oluşturmada, nöral doku yaralanmaları ve dejeneratif hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir [53]. Günümüzde halen deneme aşamasında olan rejeneratif pulpa tedavi tekniklerinin ileride daha da geliştirilerek, süt dişi pulpasından elde edilen kök hücrelerinin dişten farklı dokuların rejenerasyonuna yardımcı olacağı öngörülmektedir [54].

### **Estetik cerrahi ve kök hücre uygulamaları**

Estetik ve rekonstrüktif cerrahide yüzdeki kırışıklık ve çizgiler, akne yaraları ve çöküntüler, yanık izlerinin tedavisinde cilt hasarlarını düzeltmede, bölgesel yağ aldırma ya da solid yağ dokusundan elde edilen MKH enjeksiyonunun ve otolog fibroblast hücrelerinin etki gösterdiği bildirilmiştir [55, 56]. Deride oluşmuş hasarlar ve akne yara izlerine otolog fibroblast hücre enjeksiyonunu takiben deri altı kollajen oluşumunun sağlandığı ve cilt kollajeninin kalınlık ve yoğunluğunda artış gözlemlendiği bildirilmiştir [56]. Akne skarlarının tedavisinde hastadan alınan biyopsi örneğinden elde edilen kök hücre fibroblast enjeksiyonunun dermal yoğunluğu artırıcı katkı maddeleri ile beraber uygulanması durumunda etki süresinin arttığı ve bu yöntemin nazolabial alan kırışıklıkları ve skar ile sonuçlanan birçok deri hastalığında önemli bir alternatif tedavi metodu olacağı bildirilmiştir [57].

### **İnfertilite ve kök hücre çalışmaları**

Kadın hastalıkları ve doğum dalının jinekolojik onkoloji, perinatoloji ve infertilite yan dallarında klinik uygulama alanına sahip kök hücreler, jinekolojik solid tümörlerin tedavisinde, prenatal transplantasyon ve uterus içerisinde uygulanan gen tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir. İnfertilite ve in vitro fertilizasyon araştırmaları ve tedavisinde, fetusa ait metabolik hastalıkların kök hücreler ile rahim içi tedavisinin mümkün olabileceği bildirilmiştir [58]. Mikrokimerizm ile fetustan anneye geçen fetal kök hücreler, annede doku hasarını önlemede yardımcı olabilmektedir [59, 60].

Erkeklerde fertilitenin artırılması amacıyla in vitro çoğaltımı gerçekleştirilen otolog ve allogeneik testis hücre süspansiyonu spermatogonyal kök hücrelerinin rhesus maymun testisine transplantasyonu sonucunda spermatogonyum oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir [61]. Erkeklerde fertilitenin korunması amacıyla yürütülen araştırmalarda testis biyopsilerinden elde edilen spermatogonyal kök hücrelerin in vitro kök hücre kültürüne edilerek bu hücrelerin fare testislerine transferi sonucunda spermatogenezin artırıldığı bildirilmiştir [62]. Aydos'a göre başarılı bir transplantasyon ve donör kaynaklı spermatogenez, infertil erkeklerde fertilitayı sağlayabilir [63].

### **SONUÇ**

Deneysel araştırmalar ve tedavi amacıyla yürütülen kök hücre çalışmalarına genel olarak bakıldığında kemik iliği kaynaklı MKH'lerin kemik, kırık, kemik

iliği stroması, kas, yağ, tendon rejenerasyonunda, vasküler destek, nöronal çevre temininde, doku ve organların bozulan fonksiyonlarının yerine getirilmesindeki öneminden yararlanan çok sayıda araştırma sonucu olduğu görülmektedir. Estetik cerrahi, ortopedik eklem kusurlarının tamiri ve kemik iliği çevre temininde deneysel araştırmalar ya da tedavi sürecinde yaygın olarak kullanılan kök hücre tedavilerinin başarısı göz önündedir. Fakat özellikle omurilik felci ve omurilik yaralanması gibi halen devam eden Faz I kontrolsüz klinik insan çalışmalarındaki kök hücre uygulamalarının tedavi etkinliğinin belirlenmesi, yan etkilerinin izlenebilmesi için daha uzun süreli ve kontrollü olarak ilerlemesi gereklidir. Günümüzde embriyonik kök hücre uygulamaları gibi bugün için sadece deneysel amaçlı üretilen hücresel ürünlerin tedavide kullanımı yönünde ilerleyecek araştırmaların çok önemli tıbbi katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

Ülkemizde uluslararası standartta hücresel tedavi ürünleri geliştirmek amaçlı kurulan kök hücre nakil ürünleri, immünoterapi ve organ mühendisliği ürünlerinin üretimi amacıyla hizmet veren iyi üretim uygulamalarına sahip, Sağlık bakanlığı onaylı kordon kanı saklama ve kök hücre üretimi gerçekleştiren özel birkaç biyoteknoloji şirketi ve kamu kuruluşlarına ait çeşitli araştırma merkezi ve enstitüler mevcuttur. Araştırmalar sonucunda belirlenecek farklı kök hücre kaynaklarının keşfi Parkinson, diyabet, beyin tümörleri, inme gibi önemli hastalıkların tedavisini mümkün hale getirecektir.

## KAYNAKLAR

1. Ural AU. Mesenchymal stem cell applications (adults). *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008;1:62-66.
2. Knoller N, Auerbach G, Fulga V, et al. Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. *J Neurosurg Spine* 2005;3:173-181.
3. Park HC, Shim YS, Ha Y, et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of Granulocyte-Macrophage colony stimulating factor. *Tissue Engineering* 2005;11:913-922.
4. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282;1145-1147.
5. Findikli N, Kahraman S, Akcin O, et al. Establishment and characterization of new human embryonic stem cell lines. *Reproductive BioMedicine Online* 2005;10:617-627.
6. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-1178.
7. Yokuş O, Albayrak M. Early and late endocrinologic complications of the hematopoietic stem cell transplantation performed for hematologic malignancies. *J Clin Exp Invest* 2012;3:149-150.
8. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3828-3832.
9. Tomblyn MB, Arora M, Baker KS, et al. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2009;27:3634-3641.
10. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Eurocord Transplant Group. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-2143.
11. Frassoni F, Gualandi F, Podestà M, et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *Lancet Oncol* 2008;9:831-839.
12. Berk Ö. High dose chemotherapy in solid tumours and otolog bone marrow transplantation treatment. *Doğa Tr Tıp ve Ecz DC* 1986;10:104-109.
13. Akan H, Beksaç M, Koç H. Autologous peripheral blood stem cell transplantation: An alternative. *Turkish Journal of Hematology and Oncology* 1992;2:159-161.
14. Jocham D, Richter A, Hoffman L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:594-599.
15. Doehn C, Richter A, Lehmacher W, Jocham D. Adjuvant autologous tumour cell-lysate vaccine versus no adjuvant treatment in patients with MO renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: 3-year interim analysis of a German multicentre phase-III trial. *Folia Biol (Praha)* 2003;49:69-73.
16. Hanna MG Jr, Hoover HC Jr, Vermorken JB, et al. Adjuvant active specific immunotherapy of stage II and stage III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: first randomized phase III trials show promise. *Vaccine* 2001;19:2576-2582.
17. Wallack MK, Sivanandham M, Ditaranto K, et al. Increase survival of patients treated with a vaccinia melanoma oncolysate vaccine: second interim analysis of data from a phase III, multi-institutional trial. *Ann Surg* 1997;226:198-206.
18. Vitolo U, Cortellazzo S, Liberati AM, et al. Intensified and high-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem-cell transplantation support as first-line therapy in high-risk diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:491-498.

19. Aydın H, Ovalı E, Kartı S, et al. Maturation, Antigen Loading and Optimization of Dendritic Cell. *J Cell Therapy Reg Med* 2010;1.
20. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, et al. DC study group of the DeCOG. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol* 2006;17:563-570.
21. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008;371:1579-1586.
22. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant, graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006;81:1390-1397.
23. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:143-147.
24. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763-776.
25. Siepe M, Heilmann C, Patrick S, et al. Stem cell research and cell transplantation for myocardial regeneration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:318-324.
26. Özbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:342-350.
27. Smits AM, Patrick V, Rutger JH, et al. The role of stem cells in cardiac regeneration. *Stem Cell Review Series. J Cell Mol Med* 2005;9:25-36.
28. Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM. Matrix Cells from Wharton's Jelly Form Neurons and Glia. *Stem Cells* 2003;21:50-60.
29. Olcay A, Nişancı Y, Sezer M, et al. Applications of Stem Cell Implantation in Cardiology. *Arch Turk Soc Cardiol* 2003;31:776-780.
30. Doral MN, Atay ÖA, Bilge O, et al. Current surgical treatment options for cartilage repair. *Turkish Journal of Geriatrics* 2011; Özel sayı 1: 95-100.
31. Haddo O, Mahroof S, Higgs D, et al. The use of chondroglide membrane in autologous chondrocyte implantation. *Knee* 2004;11:51-55.
32. Stosich MS, Mao JJ. Adipose tissue engineering from human adult stem cells: clinical implications in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(1):71-85.
33. Arvidson K, Abdallah BM, Applegate LA, et al. Bone regeneration and stem cells. *J Cell Mol Med* 2011;15:718-746.
34. Binnet MS, Başarır K, Emin N, et al. Recent applications of cellular therapy in orthopedic surgery. *J Cell Therapy Reg Med* 2010;1:17-22.
35. Parr AM, Kulbatski I, Tator CH. Transplantation of Adult Rat Spinal Cord Stem/Progenitor Cells for Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 2007;24:835-845.
36. Feron F, Perry C, Cochrane J, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain* 2005;125:2951-2960.
37. Park HC, Shim YS, Ha Yoon, et al. Treatment of Complete Spinal Cord Injury Patients by Autologous Bone Marrow Cell Transplantation and Administration of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor. *Tissue Engineering* 2005;11:913-922.
38. Karamehmetoğlu SS, Unal S, Karacan I, et al. Traumatic spinal cord injuries in İstanbul, Turkey, An epidemiological study. *Paraplegia* 1995;33:469-471.
39. Deda H, İnci MC, Kürekçi AE, et al. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients by autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up. *Cytotherapy* 2009;11:18-25.
40. Kaptanoğlu E. Acute spinal cord injury: regeneration studies and stem cell applications in spinal cord injury. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008;54:38-45.
41. Kaptanoğlu E, Attar A. Regeneration studies and stem cell applications in spinal cord injury. *Türk Nöroşirürji Derneği Bülteni* 2009;43-56.
42. Hussain MA, Theise ND. Stem-cell therapy for diabetes mellitus. *Lancet* 2004;364:203-205.
43. Hess D, Li L, Martin M, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nature Biotechnology* 2003;21:763-770.
44. Austin TW, Lagasse E. Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells. *Mech Dev* 2003;120:131-135.
45. Ricardo SD, Deane JA. Adult stem cells in renal injury and repair. *Nephrology* 2005;10:276-282.
46. Stelzner M, Chen DC. To make a new intestinal mucosa. *Rejuvenation Res* 2006;9:20-25.
47. Kilinc S, Gurkan UA, Guvenc S, et al. Evaluation of Epithelial Chimerism After Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell Infusion in Intestinal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings* 2014;46:2125-2132.
48. Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, et al. Stem cells-Prospects in dentistry. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2010;120:860-872.
49. Tsukamoto Y, Fukutani S, Shin-Ike T, et al. Mineralized nodule formation by cultures of human dental pulp-derived fibroblasts. *Arch Oral Biol* 1992;37:1045-1055.
50. Buchaille R, Couble ML, Magloire H, et al. A subtractive PCR-based cDNA library from human odontoblast cells: identification of novel genes expressed in tooth forming cells. *Matrix Biol* 2000;19:421-430.
51. Yokose S, Kadokura H, Tajima Y, et al. Establishment and characterization of a culture system for enzymatically released rat dental pulp cells. *Calcif Tissue Int* 2000;66:139-144.

52. Gronthos S, Brahim J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002;81:531-535.
53. Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5807-5812.
54. Canoğlu E, Çehreli ZC. An Update of Regenerative Pulp Therapies. *Hacettepe Univ Faculty of Dentistry Clinical Dentistry and Research* 2008;32:21-27.
55. Mizuno H, Hyakusoku H. Mesengenic Potential and Future Clinical Perspective of Human Processed Lipospiate Cells. *J Nippon Med Sch* 2003;70:300-306.
56. Weiss RA, Weiss MA, Beasley KL, et al. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. *Dermatol Surg* 2007;33:263-268.
57. Sakrak T, Köse AA, Kivanç O, et al. The effects of combined application of autogenous fibroblast cell culture and full-tissue skin graft (FTSG) on wound healing and contraction in full-thickness tissue defects. *Burns* 2012;38:225-231.
58. Attar R, Attar E. Potential Use of Stem Cells in Infertility Treatment. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2008;1:102-106.
59. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev* 2004;3:454-463.
60. Lee ESM, Bou-Gharios G, Seppanen E, Khosrotehrani K, Fisk NM. Fetal stem cell microchimerism: natural-born healers or killers? *Mol Hum Rep* 2010;16:869-878.
61. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, et al. Spermatogonial Stem Cell Transplantation into Rhesus Testes Regenerates Spermatogenesis Producing Functional Sperm. *Cell Stem Cell* 2012;11:715-726.
62. Reis MM, Tsai MC, Schlegel PN, et al. Xenogeneic transplantation of human spermatogonia. *Zygote* 2000;8:97-105.
63. Aydos K. New Research Area in Andrology: Spermatogonial Stem Cell Transplantation. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:122-124.