

**İletişim / Correspondence:**

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
tucekurtt@gmail.com

<sup>2</sup> Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
myisasevinc@gmail.com

<sup>3</sup> Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
feyzz.meltem.uyosal@gmail.com

<sup>4</sup> Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
elifddemiray@gmail.com

<sup>5</sup> Uzm. / MSc.  
Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
hilaldeniz95@gmail.com

<sup>6</sup> Doç. Dr. / Assoc. Prof. Dr.  
Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
yavuzzea@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 11.15.2021

**Kabul Tarihi:** 12.25.2021

**Received Date:** 11.15.2021

**Accepted Date:** 12.25.2021

**Anahtar Kelimeler:**

SARS-CoV-2, COVID-19,  
Mezenkimal kök hücre  
(MKH), İmmünomodulasyon,  
Anti-enflamatuar

**Keywords:**

SARS-CoV-2, COVID-19,  
Mesenchymal stem cell (MSC),  
Immunomodulation, Anti-  
inflammatory

## COVID-19 Tedavisinde Mezenkimal Kök Hücrelerin Potansiyel Kullanımı Üzerine Kapsamlı Bir İnceleme

Tuğçe KURT<sup>1</sup>, İsa SEVİNC<sup>2</sup>, Feyza Meltem UYSAL<sup>3</sup>, Elif Beyza  
DEMİRAY<sup>4</sup>, Hilal Deniz YILMAZ<sup>5</sup>, Yavuz Emre ARSLAN<sup>6</sup>

### Özet

İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde tespit edildiği düşünülen yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2), raporlandığı ilk vakadan bu yana kısa süre içinde tüm dünyayı etkisi altına alarak bir salgına dönüşmüştür. Virüs, COVID-19 adı verilen bulaşıcı bir hastalığa neden olarak 250 milyondan fazla kişiyi etkilemiştir. Ayrıca yoğun virüs yükü ile enfekte olmuş bireylerde oluşan sitokin fırtınasının hastalarda akut solunum yolu bozukluğu (ARDS), pulmoner fibrozis ve hatta çoklu organ yetmezliği gibi durumlara neden olabildiği görülmüştür. Yapılan in vitro ve prelinik çalışmalarda mezenkimal kök hücrelerin (MKH) rejeneratif özelliklerinin yanında anti-enflamatuar ve immünomodülatör etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle bilim insanları, rejeneratif bir umut olarak COVID-19 tedavisinde konvansiyonel ilaç veya plazma temelli tedavilere alternatif olarak MKH'leri kullanmayı önermektedir. Böylece hastalarda yoğun ilaç kullanımına bağlı yan etkiler görülmeden MKH terapisi ile immünomodülasyon ve anti-enflamatuar etkilerin sağlanabileceği; ARDS, pulmoner fibrozis, sepsis, çoklu organ yetmezliği gibi olumsuz senaryoların önüne geçileceği düşünülmektedir. Ayrıca MKH'lerin rejenerasyon özelliği sayesinde hasarlı doku tamirinin de yapılabileceği öngörülmektedir. Ancak klinik uygulamalardaki tedavinin başarısı ve hasta güvenliği için yapılacak detaylı çalışmalarla COVID-19 tedavisi için MKH uygulamalarının standardize edilmesi gerekmektedir. Bu derlemede temel olarak COVID-19 tedavisi için yapılan MKH uygulamaları incelenmiştir. Metin içerisinde sırasıyla SARS-CoV-2 ve COVID-19 hastalığı kısaca açıklandıktan sonra yapılan aşı çalışmaları ile enfeksiyon sonrası uygulanan terapiler özetlenerek COVID-19 tedavisi için geliştirilen ve umut vadeden MKH uygulamaları, MKH'lerin tedavideki rolü, etki mekanizması, uygulama güvenliği ve etik konusu tartışılmıştır.

### *A Comprehensive Review on the Potential Use of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of COVID-19*

Tuğçe KURT<sup>1</sup>, İsa SEVİNC<sup>2</sup>, Feyza Meltem UYSAL<sup>3</sup>, Elif Beyza  
DEMİRAY<sup>4</sup>, Hilal Deniz YILMAZ<sup>5</sup>, Yavuz Emre ARSLAN<sup>6</sup>

### Abstract

Since the first reported case, a new type of coronavirus (SARS-CoV-2) which was thought to be detected first in Wuhan, China, has transformed into a pandemic in a very short time and has been affecting globally. The virus caused an infectious disease called COVID-19 and has infected more than 250 million people so far. Also, it has been observed that in the case of high viral load, due to the cytokine storm the acute respiratory tract disorder (ARDS), pulmonary fibrosis, and even multiple organ failure can be observed in patients. The in vitro and preclinical studies with mesenchymal stem cells (MSC) revealed the MSCs are not only capable of regeneration but also have an anti-inflammatory and immunomodulatory potential. Therefore, scientists offered to use MSC as an alternative for conventional drug or plasma-based therapies in COVID-19 treatment as a regenerative hope. Without any severe side effects as in drug-based applications, MSC therapy can provide an immunomodulatory and anti-inflammatory effect and hamper the scenarios for ARDS, pulmonary fibrosis, sepsis development, and multiple organ failure. Moreover, due to its regenerative nature, it is predicted that the repair of the damaged tissue can be achieved with MSC therapy as well. However, for the clinical applications, the MSC treatments should be standardized for COVID-19 treatment with detailed studies to improve the success of the treatment and patient safety. In this review, we have mainly focused on the MSC applications for COVID-19 treatment. In the text, following the brief explanation of the SARS-CoV-2 and COVID-19, the vaccine studies and post-infection therapies are summarized, then the promising MSC applications for COVID-19 treatment, the role of MSCs, the mechanism of action, the application safety, and ethics are discussed.

## 1. Giriş

İnsanoğlu, içinde bulunduğu 21. yüzyıla kadar birçok felaketle karşılaşmıştır. Bu felaketlerin bazılarında galip ayrılırken, bazılarıyla hala savaşmaktadır. Bir felaket olarak nitelendirmemesine rağmen kontrolsüz nüfus artışı da dünyayı etkisi altına alan sorunlardan biridir. Birleşmiş Milletler'in verilerine göre 1950'li yıllarda global nüfus, 3 milyarın altında iken 2100'lü yıllarda bu sayının yaklaşık 16 milyar olacağı öngörülmektedir. Artan nüfus yoğunluğu insanoğlunu daha geniş yerleşim yerleri arayışına sokarak doğayı tahrip etmesine neden olmuş ve bu tahribat birçok sorunu beraberinde getirmiştir. Doğal ekosistemlerin bozulması, ormanların tahrip edilmesi, yabani hayvanların yasa dışı ve denetimsiz ticareti, çeşitli hayvan türlerinin steril olmayan şartlarda yetiştirilip tüketilmesi süreç içinde hayvanlardan insanlara geçebilecek pek çok bulaşıcı hastalığın ortaya çıkmasına neden olmuştur (Galaverni ve Bologna, 2020). Bunun yanında, insanoğlunun içinde bulunduğumuz yüzyıla kadar daha önce görülmemiş bir seyahat hızına ve özgürlüğüne kavuşmuş olması bulaşıcı hastalıkların çok kısa bir süre içinde büyük salgınlar haline gelmesine (pandemi) ortam hazırlamıştır. Tarihte, milattan önceye kadar uzanan birçok bulaşıcı hastalıkla mücadele örneği bulunmaktadır. M.Ö. 430-26'da Etiyopya'da ortaya çıkan, oradan Mısır ve Yunanistan'a yayılıp nüfusun %25'inden fazlasının hayatını kaybetmesine neden olan Atina Vebası buna verilebilecek, bilinen en eski örneklerden biridir (Huremović, 2019). 1347-1351 yılları arasında Çin'de ortaya çıkan ve İpek Yolu ile Avrupa'ya ulaşan Kara Veba; Orta Çağ Avrupası'nı derinden etkileyen, Avrupa nüfusunun yaklaşık %30-50'sinin yok eden hafızalara kazınmış sarsıcı bir salgın vakasıdır (DeWitte, 2014; Huremović, 2019). Tüm dünyayı etkisi altına alan bir diğer pandemi ise 1918-1920 yılları arasında meydana gelen İspanyol Gribidir. Bu salgın 20. yüzyılın en ölümcül salgınlarından biri olup yaklaşık 20 ile 50 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur (Britannica, 2021). 1976'da Zaire'de tanımlanan ve

adını yakınında görüldüğü Ebola Nehri'nden alan Ebola virüsü (Huremović, 2019) ile Uganda'daki maymunlarda keşfedilen, mikrosefali gibi doğum kusurlarının oluşmasına sebep olan sivrisinek esaslı Zika virüsü de yakın geçmişte gördüğümüz salgın hastalıklardandır (Kindhauser, Allen, Frank, Santhana ve Dye, 2016). 2000'li yılların başında ise pek çok kıtayı etkisi altına alan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sıkıntısı (SARS) ve Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS) salgınları karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklara sebep olan SARS-CoV ve MERS-CoV zoonotik birer virüs olup koronavirüslerin ileride de önemli bir tehdit oluşturabileceğini göstermektedir (Kindhauser ve diğerleri, 2016; Wu, Wu, Liu ve Yang, 2020). 2019'un Aralık ayının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve etiyolojisi henüz belli olmayan bazı pnömoni vakaları tüm dünyayı paniğe sürüklemiştir (Amanat ve Krammer, 2020). Belirlenen ilk vakanın 1 hafta süren ateş, göğüs sıkışması, vücut ağrıları, halsizlik ve öksürük şikayetleriyle hastaneye başvuran 41 yaşındaki erkek hasta olduğu ve benzeri semptomları gösterebilecek diyabet, hepatit, astım vb. hiçbir hastalığı olmadığı raporlanmıştır (Wu ve diğerleri, 2020). Araştırmalar sonucu hastalığın koronavirüs tipi bir virüsten kaynaklandığı, ayrıca hastanın vahşi canlıların da satıldığı bir deniz ürünleri pazarında çalıştığı tespit edilmiştir. Ancak daha sonraki vakaların bazılarında bu pazarla ilgili bağlantı bulunurken, bazılarında bulunamamıştır ("Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-94 HIGHLIGHTS", 2020). Kısa süre içerisinde birçok ülkeye yayılan virüsün şu ana kadar 250 milyondan fazla insanı etkisi altına aldığı raporlanmıştır (WHO, 2021a). 11 Şubat 2020 itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü salgına sebep olan virüsün resmi adını, 2003 yılındaki SARS salgınına neden olan koronavirüse genetik olarak benzemesi nedeniyle, SARS-CoV-2 olarak açıklamış (Amanat ve Krammer, 2020), ardından hastalığın resmi adının ise COVID-19 olduğunu duyurmuştur (CDC, 2021). COVID-19'un pandemi haline gelmesi ile birlikte pek çok ülkede maske takma zorunluluğu, sokağa çıkma yasağı ve

seyahat kısıtlaması gibi ciddi önlemler alınmaya başlanmıştır. Artan endişelerle beraber “Virüs laboratuvar yapımı bir biyolojik silah mı?”, “Pandemi istenilerek mi oluşturuldu?” gibi çeşitli komplo teorileri üretilmiştir (Philip Ball, 2020). Pandeminin yarattığı panik ortamı, bazı tanınmış politikacıları virüsten korunabilmek için vücuda dezenfektan enjekte etmeyi bile önermeye itmiştir (“Coronavirus: Outcry after Trump suggests injecting disinfectant as treatment - BBC News”, y.y.). Tüm dünyada çaresizlik yaratan, Aralık 2021 itibarıyla 270 milyonun üzerinde vaka ve 5 milyonun üzerinde ölüme neden olan COVID-19’un henüz belirlenmiş kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (Worldometer, 2021). Ancak bilim insanlarının, küresel boyutta ciddi sosyolojik, psikolojik ve ekonomik etkileri olan COVID-19 salgınına karşı ilaç, aşı ve etkili tedavi geliştirme çalışmaları ivedilikle devam etmektedir. PubMed verilerine göre pandeminin ilanından bu yana COVID-19’un tedavisiyle ilgili 4500’i aşkın yayın bulunmakta ve bu sayı giderek artmaktadır (PubMed, 2021a). Araştırmalar temel olarak aşı ve ilaç uygulamalarına yönelmekte olup, tedavi için rejeneratif yaklaşımlar da denenmektedir. Yenileyici tedavi yaklaşımında yürütülen çalışmalar incelendiğinde, mezenkimal kök hücreler (MKH), COVID-19’un neden olduğu sitokin fırtınasını önleyebilme ve doku onarımını sağlayabilme yetenekleriyle ilgiyi üzerlerine toplamışlardır (Harrell ve diğerleri, 2019; Rajarshi, Chatterjee ve Ray, 2020; Y. Shi ve diğerleri, 2012).

Bu derlemede temel olarak COVID-19 ve COVID-19 tedavisinde MKH uygulamaları incelenmiştir. Metin içerisinde sırasıyla koronavirüs ve COVID-19 hastalığı kısaca açıklandıktan sonra pandeminin önlenmesine ek olarak bağışıklığın kazandırılması için geliştirilen aşı çalışmaları ile enfeksiyon sonrası uygulanan temel terapiler özetlenmiş, COVID-19 tedavisi için yapılan MKH uygulamalarının mekanizması, uygulama metodu, güvenliği ve etik konusu tartışılmıştır.

Derlemenin yazarları olarak, yaşanan COVID-19 pandemisinin insanlık tarihi için ne ilk ne de son salgın olacağını düşünüyor, ileride karşılaşabileceğimiz olası salgınlara karşı daha bilinçli ve tedbirli olabilmeyi ümit ediyoruz. Tedavi için rejeneratif metotların giderek önem kazanacağı kanaatindeyiz.

## 2. Koronavirüs Ailesi ve SARS-CoV-2

Koronavirüsler (CoV), farklı hayvan türlerini ve insanları enfekte ederek şiddetli veya hafif akut solunum yolu sıkıntılarına, kronik rahatsızlıklara ve çeşitli bağırsak enfeksiyonlarına neden olabilen zarflı bir RNA virüsü ailesidir (Cui, Li ve Shi, 2018; Hu, Guo, Zhou ve Shi, 2021; Pedersen ve Ho, 2020). Bu aile genomik yapı ve filogenetik sınıflandırma bakımından  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  koronavirüs olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır (Cui ve diğerleri, 2018).  $\alpha$  ve  $\beta$  koronavirüsler yalnızca memelileri enfekte ederken;  $\gamma$  ve  $\delta$  koronavirüsler kuşları, nadiren de memelileri enfekte edebilmektedir (Lau ve diğerleri, 2012). Bilinen tüm RNA virüsleri arasındaki en büyük RNA genomuna sahip CoV’lerin genomu yaklaşık 26-31 kb aralığındadır (Ludwig ve Zarbock, 2020). Küresel yapıda ve yaklaşık 120-160 nm çapında olan CoV’ler, isimlerini yüzey glikoproteinlerinin sebep olduğu yaklaşık 20 nm çapında olan ve taç (korona) şekline benzeyen özgün yapılardan almaktadırlar (Amanat ve Krammer, 2020; Monto, Cowling ve Peiris, 2014). Viral RNA, yapısal olmayan bir dizi proteinin yanı sıra, Spike (S), Membran (M), Zarf (Z) proteinlerini kapsayan üç zar proteinini ve genomu çevreleyen Nükleokapsid (N) proteinini kodlamaktadır (Ludwig ve Zarbock, 2020). Virüsün yayılımı; S proteinlerinin genellikle akciğer alveolar epitel hücreleri, alveolar makrofaj hücreleri ve ince bağırsak enterositlerinde bulunan, insanlarda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)’lere bağlanmasıyla gerçekleşmektedir (Akkoc, 2020). Söz konusu virüsün araştırmacılar tarafından izole edilmesi ve alveolar lavaj

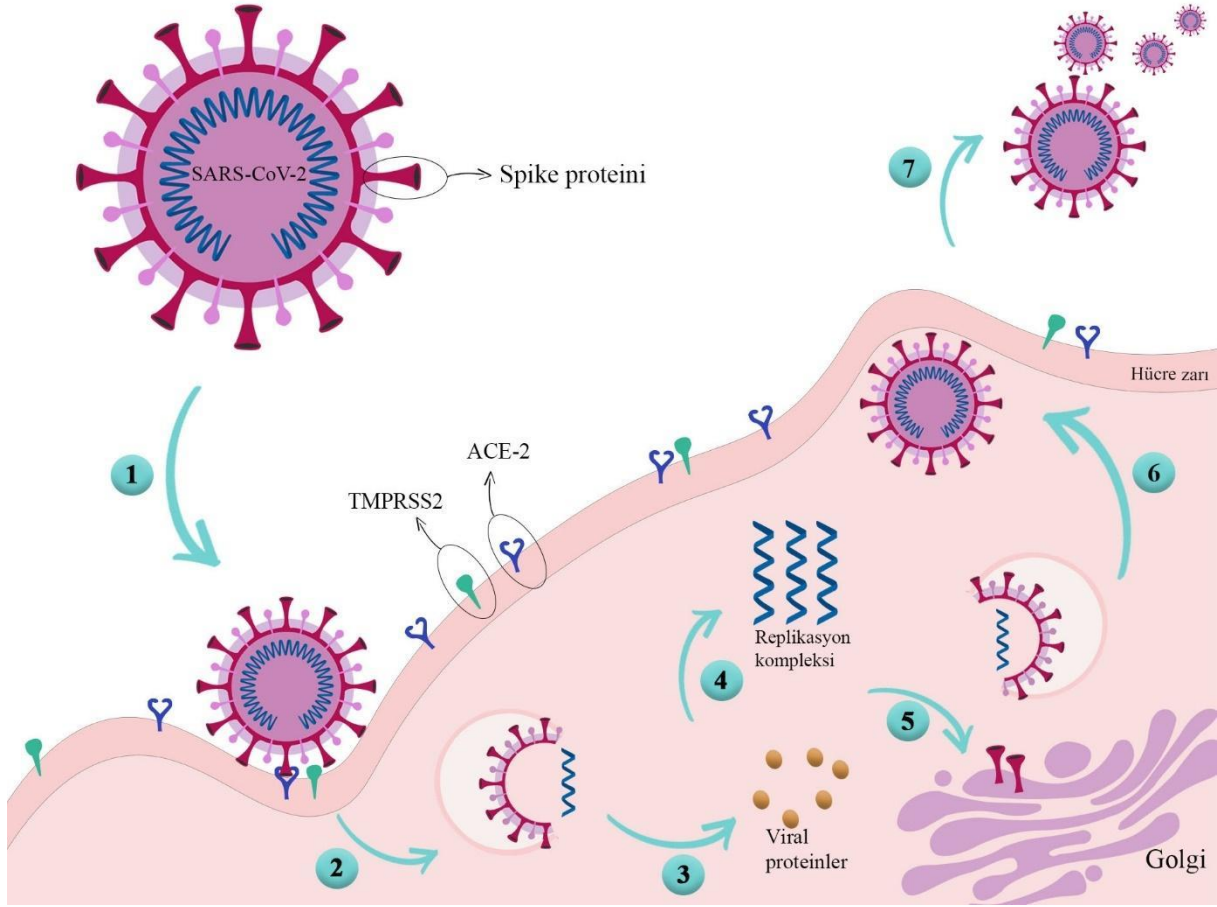
sıvılarının test edilmesinin ardından, CoV kaynaklı hastalığın sebebinin daha önce karşılaşılmayan tek sarmallı, pozitif duyarlı  $\beta$ -koronavirüs olduğu tespit edilmiştir (Hu ve diğerleri, 2021; Lai, Shih, Ko, Tang ve Hsueh, 2020). COVID-19'a neden olan yeni  $\beta$ -koronavirüsün, SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50 genomik sekans benzerliği gösterdiği bilinmektedir (Hu ve diğerleri, 2021).

### 3. SARS-CoV-2: Moleküler Yapısı ve Patofizyolojisi

SARS-CoV-2 viral genomu lineer pozitif tek zincirli RNA (+ssRNA) yapıda olup temel olarak iki adet açık okuma çerçevesine (ORF1a, ORF1ab) ve S-proteini dahil olmak üzere diğer yapısal proteinlerin kodlanması için gereken genetik dizilime sahiptir. ORF1a genomik birimi translasyona uğradığında polipeptit-1a (440-500 kDa) yapısı elde edilirken, ORF1ab ifade edildiğinde polipeptit-1ab (740-810 kDa) yapıları elde edilir. Ancak virüs, kendi viral proteaz enzimine sahip olduğu için, ifade edilen polipeptitler proteolitik olarak kesilerek yapısal olmayan protein (nonstructural proteins, nsp) partiküllerini oluşturur. Virüsün yapısal genomunda ise: Spike proteini (S), integral membran proteini (M), küçük zarf proteinleri (E) ve nükleokapsid proteini (N) olmak üzere 4 temel yapısal proteini oluşturacak genetik kodları bulunmaktadır (D. Kim ve diğerleri, 2020).

Virüsün konakçı hücreye etkisi ve bağışıklık tepkisini nasıl tetiklediğine dair moleküler mekanizmaların anlaşılması, COVID-19 için etkili tedavi metotlarının geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir (Akkoc, 2020; Shang ve diğerleri, 2020). Temel olarak, virüs zarfında bulunan S proteininin, konakçı hücre zarındaki ACE-2 reseptörüne bağlandığı ve konakçı hücre

zarındaki transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından hücre zarında tetiklenen konformasyonel değişiklikler sayesinde virüsün konakçı hücreye endositoz yoluyla girebildiği bilinmektedir (Şekil 1) (Hoffmann ve diğerleri, 2020; Rajarshi ve diğerleri, 2020). Ancak, TMPRSS2 yokluğunda da virüsün endositoz yoluyla konakçı hücreye giriş yapabildiği raporlanmıştır, mekanizması ile ilgili detaylı bilgiye ise literatürden ulaşılabilir (Alanagreh, Alzoughool ve Atoum, 2020). Virüsün konakçı hücreye girişinden sonra izlenen temel moleküler mekanizmalar incelendiğinde, viral genomun konak hücre sitoplazması içinde serbest kalarak, translasyona hazır mRNA formunda bulunduğu görülecektir. İfade edilen viral genomun uzun polipeptit zincirleri oluşturduğu ve daha sonra bu zincirlerin viral proteaz enzimleri tarafından kesilerek 'nsp' partiküllerinin oluştuğu görülecektir. Konakçı sitoplazması içinde oluşan bu küçük protein partiküllerinin bir kısmı (nsp12) daha sonra birleşerek virüsün kendi RNA polimeraz enzimini (RNA-bağlı RNA polimeraz) üretmesini ve replikasyon kompleksini oluşturmasını sağlamaktadır. Bu durumun kısa sürede konak hücre içinde viral genomun replikasyona uğramasına ve konakçı hücrenin viral genomu translasyonu sayesinde viral proteinlerinin üretilmesinin devamına yol açtığı görülmüştür (D. Kim ve diğerleri, 2020). Ayrıca nihai olarak üretilen yeni viral genomların nükleokapsidlenerek, konakçı hücrede ifade edilen viral proteinler ile golgi organelinde birleştiği ve virion yapılarını oluşturduğu bilinmektedir. Sonuç olarak konakçı hücrenin içindeki yeni viral kopyaların ekzositoz yoluyla hücreyi terk ettikleri görülmektedir (Şekil 1) (Alnefaie ve Albogami, 2020; D. Kim ve diğerleri, 2020).

**Şekil 1.** Virüsün konakçı hücreye girişi ve çoğalması

1) Konak hücrede TMPRSS2 ve ACE-2 proteinlerinin bulunması halinde virüsün spike proteininden ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücre içine girişi. 2) Viral RNA'nın serbest kalması. 3) Serbest kalan viral RNA'lardan viral proteinlerin sentezlenmesi. 4) Replikasyon kompleksinin oluşması. 5) Replikasyon kompleksi ve viral proteinlerin golgi organelinde virion partiküllerini oluşturması. 6) Oluşan yeni viral partiküllerin hücre içinde birleşerek virüs morfolojisini oluşturması. 7) Replikasyon sonucu oluşan yeni virüslerin hücreden dışarı çıkışı ve hücre lizisi.

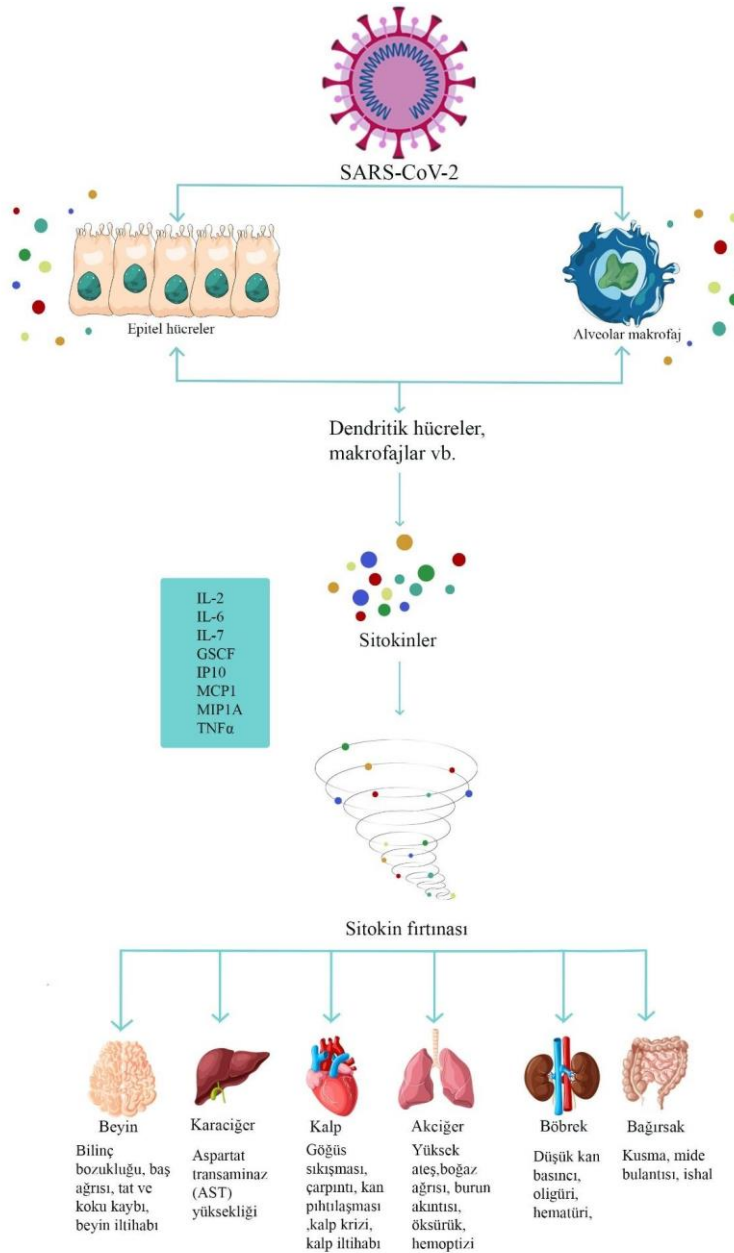
SARS-CoV-2 patofizyolojisi incelendiğinde virüsün konakçı hücreye giriş aşamalarına bağlı olarak pek çok farklı doku tipini enfekte edebildiği görülmüştür. Örneğin, TMPRSS2 ve ACE-2 hücre yüzey reseptörlerinin insanlarda bağışıklık hücreleri, kemik iliği gibi çeşitli dokularda bulunmakla beraber çoğunlukla akciğer dokusundaki kapiler endotel ve alveolar tip II hücrelerinde eksprese edildiği bilinmektedir (Yao, Ye, Huo, Wu ve Wei, 2020). Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akciğer doku tahribatına ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)'na yol açması sık karşılaşılan bir senaryodur (Rogers ve diğerleri, 2020). Ayrıca ACE-2 reseptörünün bir hücre zarı proteini olmasından dolayı insanlarda kalp, karaciğer, böbrek, ince bağırsak gibi farklı

dokularda da bulunabildiği saptanmıştır. Bu durumun, ağır COVID-19 vakalarında hastalarda ARDS'ye ek olarak aritmi, miyokardiyal hasar, akut böbrek hasarı ve çoklu organ yetmezliğine yol açabileceği görülmüştür (Irmak ve diğerleri, 2020; Yao ve diğerleri, 2020). COVID-19 hastalığının tüm patofizyolojisi henüz tam anlamıyla çözülememiş olup araştırmalar devam etmektedir (Brave ve MacLoughlin, 2020). Ancak temel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve neden olduğu sitokin fırtınası incelenecek olursa (Şekil 2), virüsün öncelikle solunum yoluyla alveolar epitel hücreler ile alveolar makrofajları enfekte ettiği görülecektir. Enfeksiyon sonrası bu hücrelerden salgılanan enflamatuar sinyaller ile diğer bağışıklık sistemi hücrelerinin aktifleşmesi

sağlanmaktadır. Enfeksiyon şiddetine bağlı olarak aşırı aktifleşen bağışıklık sistemi hücrelerinin ve epitel hücrelerin 'CXCL10 ile CCL2' gibi pro-enflamatuar kemokinleri; 'IL-2, IL-6, IL-7, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A ve TNF $\alpha$ ' gibi enflamatuar sitokinleri yoğun biçimde salgılamasıyla dokuda sitokin fırtınası adı verilen durum gerçekleşmektedir (Şekil 2) (Irmak ve diğerleri, 2020; P. Song, Li, Xie, Hou ve You, 2020). Sitokin

fırtınası sonucu SARS-CoV-2 ile enfekte kişide vasküler hasarların geliştiği, alveolar dokunun kalınlaşıp gaz alışverişinin azaldığı ve buna bağlı olarak ciddi solunum sorunlarının ortaya çıktığı ateş, anemi gibi diğer metabolik düzensizliklerin olduğu hatta ileri vakalarda hastanın sepsise girmesiyle birlikte çoklu organ yetmezliğinin gerçekleşebildiği görülmüştür (Bhaskar ve diğerleri, 2020; Brave ve MacLoughlin, 2020).

**Şekil 2.** SARS-Cov-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınası ve doku tahribatı



Viral enfeksiyon sonucu salgılanan sitokinler makrofaj, dendritik hücre vb. bağışıklık hücrelerini aşırı aktiveştirerek sitokin fırtınasına yol açar. Meydana gelen sitokin fırtınası sonucunda çoklu organ hasarlarına neden olur.

## 4. Enfeksiyon Öncesi: Salgını Kontrol Altında Tutma ve Bağışıklık

SARS-CoV-2'nin insandan insana vücut sıvıları ve aerosol yoluyla kolayca geçmesi, COVID-19 salgınının kısa süre içerisinde giderek yayılmasına ortam hazırlamış, enfeksiyona bağlı ölüm sayılarının hızla artmasına neden olmuştur. Enfeksiyon tedavisi ve bağışıklığın sağlanmasında çoğu ülke, etkili ve güvenilir ilaçların, aşuların bulunmasını beklerken, salgının kontrolü için katı önlemler almıştır (Alnefaie ve Albogami, 2020). Bu süreç içerisinde özellikle sağlık çalışanları, çocuklar ve yaşlılar gibi risk altındaki popülasyonlarda bulaşmayı en aza indirebilmek için sokağa çıkma kısıtlamaları, maske kullanma zorunluluğu gibi çeşitli uygulamalar gerçekleştirilmiştir (Rothan ve Byrareddy, 2020). Aşağıda salgın kapsamında Dünya Sağlık Örgütü'nün, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunabilmek için verdiği tavsiyeler özetlenmiştir (WHO, 2021b):

- Kişiler arasında en az 1,5 metre sosyal mesafe olmalıdır, yakın temastan kaçınılmalıdır.
- Eller düzenli olarak sabun ve suyla yıkanmalı veya dezenfektanla temizlenmelidir.
- Solunum hijyeni sağlanması için maske kullanılmalıdır.
- Öksürük veya hafif ateş gibi küçük semptomlarda dahi kişi kendini izole etmelidir.
- Sık temas edilen yüzeyler mutlaka düzenli aralıklarla dezenfektan ile temizlenmelidir.

Yapılan araştırmalara göre virüsün cam veya plastik yüzeylerde 9 güne kadar tutunduğu görülmüştür. Ancak, %62-71 etanol, %0,5 hidrojen peroksit veya %0,1 sodyum hipoklorit gibi yüzey dezenfektanlarının uygulanmasıyla virüsün 1 dakikadan kısa bir süre içerisinde etkili bir şekilde inaktive edilebildiği görülmüştür (Kampf, Todt, Pfaender ve Steinmann, 2020).

Pandeminin başından itibaren 250 milyondan fazla insanın SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu raporlanmıştır (WHO, 2021b). Ancak tüm bu tedbir ve uygulamalara rağmen SARS-CoV-2'nin insandan insana kontaminasyonu tam anlamıyla engellenememiştir. Peki kontaminasyonu durdurulamayan SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık gerçekleştirilebilir mi?

### 4.1. Toplumsal Bağışıklık: Aşı Teknolojileri ve Aşı Yarışı

Aşı, bir popülasyonda sürü bağışıklığı oluşturabilecek etkiye sahiptir. COVID-19 salgınının sonunun getirilebilmesi etkili, güvenli, uygun maliyetli ve kolayca uygulanabilir aşı teknolojilerinin geliştirilerek toplum geneline aşı ile bağışıklık kazandırılmasıyla mümkün olacaktır (Hosseini, Zahedipour, Mirzaei ve Kazemi Oskuee, 2021; Khuroo, Khuroo, Khuroo, Sofi ve Khuroo, 2020). Salgın süreci içerisinde en güvenilir ve en etkili COVID-19 aşısının geliştirilebilmesi adeta dünya genelinde bir yarış haline gelmiştir. Normal süreçte aşı geliştirmek için izlenen ve oldukça zaman alan deneysel prosedürler yerine, pandemi sürecinde aşı etkinliklerinin değerlendirilebilmesi için daha kısa sürede sonuç verebilen paralel faz denemeleri gerçekleştirilmektedir ve aşuların etkinliğini hızlı bir şekilde kanıtlamak için geniş kitleler üzerinde kontrollü (Faz 3) deneyler başlatılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan bir belgeye göre güncel olarak 105'den fazla aşı adayı bulunmaktadır (CanSinoBIO, 2021; Khuroo ve diğerleri, 2020; Li, Zhang, Gu, Li ve Xia, 2021; SPUTNIK, 2021; WHO, 2021c). Ayrıca ülkemizde de COVID-19 aşısı üretimine dair çalışmalar hızla yürütülmekte olup, Erciyes Üniversitesi ve Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) iş birliği çerçevesinde geliştirilen "Turkovac" isimli yerli inaktif aşısı faz III çalışmalarıyla sahada yerini acil kullanım onayı (AKO) ile almıştır (Pavel ve diğerleri, 2021; WHO, 2021c). Tablo 1'de şimdiye kadar geliştirilmiş 8 adet aşının üretici firması,

türü, ismi, kaç doz uygulandığı, saklanma koşulları ve referansları birlikte özetlenmiştir.

**Tablo 1.** SARS-CoV-2 için geliştirilen bazı aşı adayları ve özellikleri

Aşı Türü	Aşı	Üretici Firma	Doz	Etkinlik	Saklanma Koşulları	Ref.
İnaktif Virüs	CoronaVac (Sinovac)	Sinovac Ar-Ge Co., Ltd	2	NCT04352608 denemesinde 78%	inaktif aşilar için tipik +2-8 °C saklama koşulu	(CanSinoBIO, 2021; Forman ve diğerleri, 2021; Li ve diğerleri, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021)
İnaktif Virüs	Turkovac	Erciyes Üniversitesi ve Türkiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü (TÜSEB)	2	NCT04942405 NCT05077176 Faz III %91,25	inaktif aşilar için tipik +2-8 °C saklama koşulu	(Pavel ve diğerleri, 2021; WHO, 2021c)
mRNA aşısı	BNT162b1	Pfizer\BioNTech	2	%94,8	+2- 8 °C arasında 5 gün veya kullanımdan önce 30 °C'ye kadar 2 saate kadar saklanabilir. Taşınma sırasında ise (-70)-20°C arası	(Jhaveri, 2021; Khuroo ve diğerleri, 2020; Wouters ve diğerleri, 2021)
mRNA aşısı	mRNA 1273	Moderna / NIAID	2	%94,1	-25°C – (-15) °C (-40) °C'nin altında saklamayın. Uygulamadan önce, bir seferde bir flakon çözündürülmeli. Taşınma için (-20) °C	(Baden ve diğerleri, 2021; Jhaveri, 2021; Khuroo ve diğerleri, 2020; Wouters ve diğerleri, 2021)
Viral Vektör Aşısı	Ad5-nCoV- Convidecia	CanSino Biological Inc./Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü	1	%68,83	+2- 8 °C arası taşıma için (- 15)- 25°C vektörlü aşilar için	(CanSinoBIO, 2021; Forman ve diğerleri, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021)
Çoğalmayan Viral Vektör /Rekombinant şempanze adenovirüsü	ChAdOx1nC oV-19	Oxford Üniversitesi / AstraZeneca	2	NCT04324606 kayıt numarası %70,4	+2- 8°C Dondurulmamalı	(Jhaveri, 2021; Li ve diğerleri, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021)
İnsan adenovirüs vektör tabanlı	Sputnik-V (eski adıyla Gam-Covid-Vac)	Gamaleya Araştırma Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı, Rusya Federasyonu	2	%91,4 (%95 GA: %85,6-%95,2)	Liyofilize formülasyon + 2- 8°C Dondurulmuş formülasyon (-18) °C	(Forman ve diğerleri, 2021; SPUTNIK, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021)
Çoğalmayan Viral Vektör	Ad26.COV2. S	Janssen Pharmaceutical (Johnson& Johnson)	1	Faz III etkinliği genel tahmini %66	+2 -18°C	(Forman ve diğerleri, 2021; Jhaveri, 2021)
Rekombinant Bakulovirüs proteini	NVX-CoV2373	Novavax	2	Faz III etkinliği genel tahmini %89,50	+2-8 °C (depolama (-80) °C)	(Jhaveri, 2021)



Aşı geliştirmek, yıllarca süren araştırmalar ve bilgi birikimiyle beraber, maliyetli, uğraştırıcı aşamalar içeren bir süreçtir. Ancak yaşanan COVID-19 salgınından dolayı dünya genelinde aşılama acil bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte pandemiden dolayı, ülkelerin sağlık sektörü ve ekonomik durumları zor bir döneme girmiştir. Durum böyleyken aşılamanın kısa zaman içerisinde, yeterli hacimde ve düşük maliyetli olarak üretilmesinin insanlık için faydalı olacağı düşünülmektedir (Gumel, Iboi, Ngonghala ve Elbasha, 2021; Martonosi, Behzad ve Cummings, 2021). Bu amaç doğrultusunda Tablo 1’de gösterildiği gibi pek çok farklı biyoteknolojik yöntem aşı geliştirme çalışmalarında kullanılmaktadır (Martonosi ve diğerleri, 2021). COVID-19 aşılamanın üretilmesi ve bir yıldan daha kısa sürede uygulanmaya başlanması pandemi süreci içerisinde takdir edilmesi gereken bilimsel bir başarı olarak görülebilir (Forman, Shah, Jeurissen, Jit ve Mossialos, 2021). Ancak, aşılamanın büyük kitlelere ulaşabilmesi için seri üretimlerin gerçekleştirilmesi ile soğuk zincir kurallarına uyarak aşılamanın depolama ve lojistiğinin sağlanması, aşılama gereken bir diğer önemli problemdir. Ayrıca kitlesel bağışıklığın sağlanabilmesi için stokta bulunan aşılama ile uygun aşı kombinasyonlarının denenerek birim zamanda daha fazla kişiye bağışıklık kazandırılabilmesi düşünülmektedir (Carneiro, Sousa ve Monteiro-Cunha, 2021). Pandeminin sonlanabilmesi için aşı dağıtımını küresel olarak adil bir şekilde sağlanmalıdır. Aşı yarışına bağlı olarak bu doğrultudaki milliyetçiliğin önüne geçilmesi gerekmektedir (Carneiro ve diğerleri, 2021; Jhaveri, 2021). COVID-19 aşılama erişiminde eşitliği sağlamak, aşı gelişimini desteklemek ve fiyatlandırmaları müzakere edebilmek için Nisan 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü ve UNICEF başkanlığında COVAX isimli bir tesis oluşturularak aşı lojistiği ile ticareti denetim altında tutulmaya çalışılmıştır (Berkley, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021). Ancak bazı ülkelerin tüm uygulamalara rağmen aşı stokçuluğu yaparak birçok geri kalmış

ve gelişmekte olan ülkenin aşı ihtiyacını elinde bulundurduğuna dair haberler de raporlanmaktadır (Chukwu ve Nnogo, 2021). Aşı teknolojilerindeki gelişmeler ülkeler arası ticari bir koz olarak kullanılmamalı, toplumsal bağışıklığın dünya üzerinde sağlanabilmesi ve pandeminin sonlanması için aşılama uygulamaları tüm dünyada titizlikle yürütölmeye devam edilmelidir.

Mesajcı RNA (mRNA) teknolojisi geliştirmekte olan bir metot olmakla birlikte yeni nesil aşılamanın geliştirilmesinde verimli ve etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Baden ve diğerleri, 2021; Khuroo ve diğerleri, 2020; Martonosi ve diğerleri, 2021). Pandemi ile birlikte mRNA teknolojisinin aşı üretiminde kullanılması bazı toplumlarda bilgi ve tecrübe eksikliğinden kaynaklı olarak insanların daha çekimsiz bir yaklaşım sergilemesine neden olsa da doğru bilgilendirme ile tereddütlerin azaltılarak aşı hareketliliğinin artırılması hedeflenmektedir (Wentzell ve Racila, 2021). Aşılamanın popülasyon genelinde yapılması durumunda, COVID-19’un bulaş riskinin azalması, gelecek ve insanlık için umut vadetmektedir (Munitz, Yechezkel, Dickstein, Yamin ve Gerlic, 2021).

## 5. Enfeksiyon Sonrası: Plazma ve İlaçla Tedavi Yöntemleri

Plazma tedavisi (PT), içerisinde pasif antikoları barındıran ve COVID-19’a karşı etkili olabilen bir tedavi yöntemidir. PT yeni bir yöntem olmamakla beraber ilk olarak SARS ve MERS salgınlarında kullanılmış, tedaviye dair deneyim ve bilgi birikimi elde edilmiştir (Altuntas ve diğerleri, 2021). Tedavi, COVID-19 hastalığını erken evrelerinde atlatarak iyileşmiş bir donörden yeterli düzeyde antikor alınarak hasta kişinin dolaşım sistemine antikoların belirli dozda verilmesiyle gerçekleştirilmektedir (Dassarma, Tripathy ve Matsabisa, 2021). Pandemi sürecinde hastanede yatan COVID-19 hastalarının tedavisi için plazma tedavisinin kullanım izni 23 Ağustos 2020 tarihi itibarı ile alınmıştır (FDA, 2021). Plazma tedavisi sonrasında hastalarda SARS-CoV-2’ye karşı yüksek

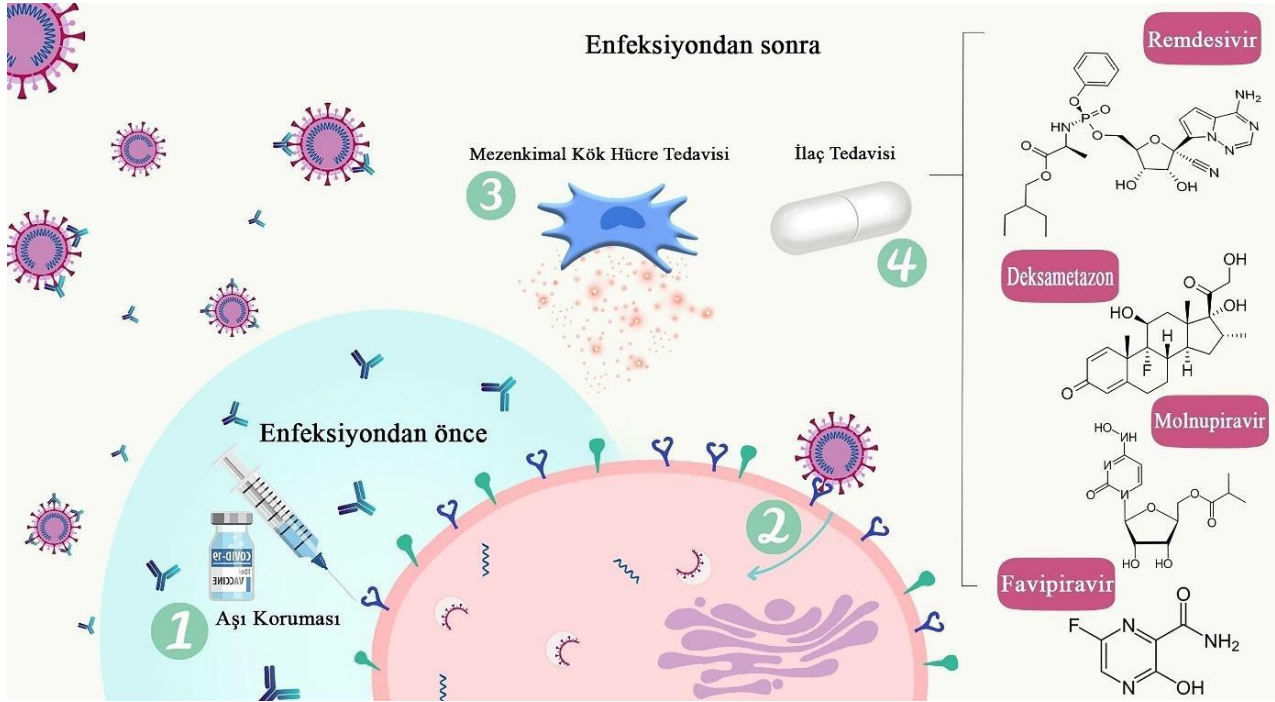
düzyeyde antikor absorpsiyonu gerçekteştiği, enfeksiyon Őiddetinin azaldığı ve mortalitenin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu nedenle COVID-19 tedavisi için PT uygulamasının pasif bağışıklık sağlayan basit ve etkili bir yöntem olduğu düşünölmektedir (Nagoba, Gavkare, Jamadar, Mumbre ve Selkar, 2020).

SARS-CoV-2'nin kristal yapısının çözümlenmesi, uzmanların virüs yapısında bulunan protein hedefiyle etkileşime girebilecek ilaçları geliştirebilmelerini sağlamıştır (Noreen, Maqbool ve Madni, 2021). Amerikan Ulusal Gıda ve İlaç Departmanı (FDA), COVID-19 hastalarını tedavi etmek amacıyla birçok anti-enflamatuar ve anti-viral ilacın kullanımına izin vermiştir. Ancak yapılan çalışmalara göre COVID-19 hastalarının iyileşmesinde etkili olan en umut verici anti-viral ajanlar Remdesivir, Favipiravir ve Molnupiravir olarak belirlenmiştir (Şekil 3) (R. Kumar ve diğerleri, 2021). Anti-viral ilaçlardan biri olan Remdesivir'in TMPRSS2'ye de bağlanarak virüsün konak hücreye girişini engellediği ayrıca RNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu durdurabildiği görölmüştür (Shariare, Parvez, Karikas ve Kazi, 2021). Anti-viral ilaçların haricinde hastalara Deksametazon verilen bazı klinik uygulamalar da bulunmaktadır. Raporlanan

sonuçlara göre, deksametazon tedavisi uygulanan, solunum cihazına bağlı COVID-19 hastalarında ölüm oranının üçte bir azaldığı gözlemlenmiş ve deksametazonun COVID-19 tedavisinde yardımcı bir metot olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (R. Kumar ve diğerleri, 2021).

Pandemi sürecinde COVID-19 tedavisi için pek çok farklı ilaç kombinasyonları denenerek hastalarda kısa sürede en etkili yanıtın alınması hedeflenmiştir. Ancak uygulanan ilaç tedavilerinin dozaja ve hasta geçmişine bağlı olarak yaratabileceği ciddi yan etkilerin oluşma ihtimali göz ardı edilmemelidir. İlaç kombinasyonlarının uygulandığı bazı klinik çalışmaların sonuçlarına göre hastalarda COVID-19 semptomlarının giderilmesine rağmen ilerleyen süreçte hematopoetik ve kardiyovasküler sistemde ilaç kullanımına bağlı rahatsızlıkların oluşabileceği raporlanmıştır (Aygün, Kaya ve Alhaji, 2020). Bu nedenle yan etkilere bağlı hasarın minimum düzeyde olduğu ve hastalarda meydana gelen semptomların giderilmesi ile iyileşmenin sağlanacağı kök hücre uygulamaları gibi rejeneratif tedavi yaklaşım yöntemleri COVID-19 tedavisi için bilim insanlarının dikkatini çekmektedir (Basiri ve diğerleri, 2021).

**Şekil 3.** SARS-CoV-2 enfeksiyonu öncesinde ve sonrasında yapılan uygulamalar



- 1) Aşı uygulamaları ve aşı olmuş bireyin hücrelerindeki antikor oluşumu ve antikorların virüse bağlanması.
- 2) Aşı uygulamasının yapılmadığı durumda virüsün hücreyi enfekte etmesi.
- 3) Enfeksiyon sonrası yapılabilen mezenkimal kök hücre uygulamaları ve ilaç tedavisi.
- 4) COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı temel ilaçlar ve moleküler yapıları.

## 6. Kök Hücre Uygulamaları ve COVID-19

Rejeneratif tedavi yöntemleriyle birlikte bilim dünyasında büyük ilgi gören kök hücreler, kendini yenileyebilen ve farklı hücre tiplerine dönüşebilen spesifik hücrelerdir (Burgess, 2013; El-Hashash, 2020). Kök hücre teknolojisindeki gelişmelerin klinik uygulamalarda kullanılmasıyla günümüzde Parkinson, Alzheimer, omurilik yaralanmaları, miyokard enfarktüs, felç ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok hastalığın tedavisinde ilerleme kaydedilmiştir (Andrzejewska, Dabrowska, Lukomska ve Janowski, 2021; Joyce ve diğerleri, 2010). Bir yılı aşkın zamandır devam etmekte olan COVID-19 ve diğer viral solunum yolu hastalıklarında meydana gelen doku tahribatı ve fonksiyon bozukluklarının kök hücre terapisi ile giderilmesi konusunda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Araştırma sonuçlarına göre özellikle mezenkimal kök hücrelerin COVID-19 hastalarında kullanılmasıyla, hastalarda

pulmoner fonksiyonların normale döndüğü ve ölüm oranlarının azaldığı raporlanmıştır (Rogers ve diğerleri, 2020). Yapılan çalışmalar doğrultusunda mezenkimal kök hücre uygulamalarının COVID-19 hastalığının oluşturduğu hasarların giderilmesinde umut ışığı olabileceğini düşünmekteyiz.

### 6.1. COVID-19 Tedavisinde Rejeneratif Bir Umut: Mezenkimal Kök Hücreler

Multipotent stromal kökenli mezenkimal kök hücreler (MKH), neredeyse her doku ve organdan izole edilebilmektedirler. Kendi kendini yenileyebilme, kas, kemik, kıkırdak ve yağ dokusu gibi pek çok farklı doku tipine farklılaşabilme özelliklerine sahip kök hücrelerdir (Coelho, Alvites, Branquinho, Guerreiro ve Maurício, 2020; Patel, Shah ve Srivastava, 2013). MKH' lere olan özel ilginin başlıca sebepleri arasında;

- Multipotent kök hücre olmaları,
- Belirli bir süre aralığında klinik kullanım için yeterli hacimde üretilebilmeleri,

- Yağ doku, kemik iliği, göbek kordonu, plasenta ve adet kanı gibi çeşitli dokulardan izole edilebilir, kolayca ulaşılabilir olmaları,
- Tekrarlanan terapötik uygulamalar için korunup saklanabilir olmaları,
- Allojenik MKH uygulamalarında hastada herhangi bir immün reaksiyon oluşturmamaları gösterilebilir (Golchin, Seyedjafari ve Ardeshiryajimi, 2020; Rajarshi ve diğerleri, 2020).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde MKH'ler ile yapılmış 100'ün üzerinde klinik çalışmanın raporlandığı görülecektir (ClinicalTrials.gov, 2021; Newman, Yoo, LeRoux ve Danilkovitch-Miagkova, 2009). Yapılan in vitro ve in vivo uygulamalarda MKH'lerin moleküler düzenleyici özellikleri sayesinde enflamasyonu ve sitokin fırtınasını inhibe edebildiği ortaya çıkmıştır. Bu durum MKH terapisinin başta COVID-19 olmak üzere pek çok viral enfeksiyonun tedavisinde kullanımını mümkün kılmaktadır (Thanunchai, Hongeng ve Thitithanyanont, 2015). Bu bağlamda, araştırmacıların COVID-19 hastalığının tedavisi için MKH odaklı çalışmalara yönelimi artmıştır (Rogers ve diğerleri, 2020).

Literatürde MKH ile gerçekleştirilen COVID-19 tedavi çalışmaları sonucunda MKH'lerin;

- Akut akciğer hasarında azalan anti-enflamatuar IL-10 sitokinini ürettirebilmek için salgıladığı prostaglandin E2 (PGE2) faktörleriyle makrofajları etkilediği,
- T hücresi proliferasyonunu düşürerek ve B hücresi aktivasyonunu düzenleyerek aşırı lenfosit yanıtını azalttığı,
- Proenflamatuar M1 makrofajlarını, M2 makrofajlarına dönüştürerek enflamatuar süreçlerini baskıladığı,
- Gen ekspresyonlarını düzenleyebilen siRNA'lar sayesinde viral replikasyonu engelleyebildiği,
- Anti-fibrotik özellikleri sayesinde karaciğer, kalp, akciğer ve deri dokularında fibrozis

oluşumunu azaltabileceği görülmüştür (Zengin ve diğerleri, 2020).

MKH'lerin immünomodülatör, anti-enflamatuar ve rejeneratif özellikleri COVID-19 tedavisinde kullanım için "yenilikçi tedavi yöntemi" olarak tanımlanmalarına olanak sağlamıştır (Griffin ve diğerleri, 2013; Jimenez-Puerta, Marchal, López-Ruiz ve Gálvez-Martín, 2020; Moll, Hoogduijn ve Ankrum, 2020). İlerleyen bölümlerde MKH'lerin COVID-19 durumunda gerçekleştirdikleri immünomodülasyon ve anti-enflamatuar etkileri, mitojenik ve rejeneratif özellikleri ile anti-viral ve anti-bakteriyel fonksiyonları tartışılmıştır.

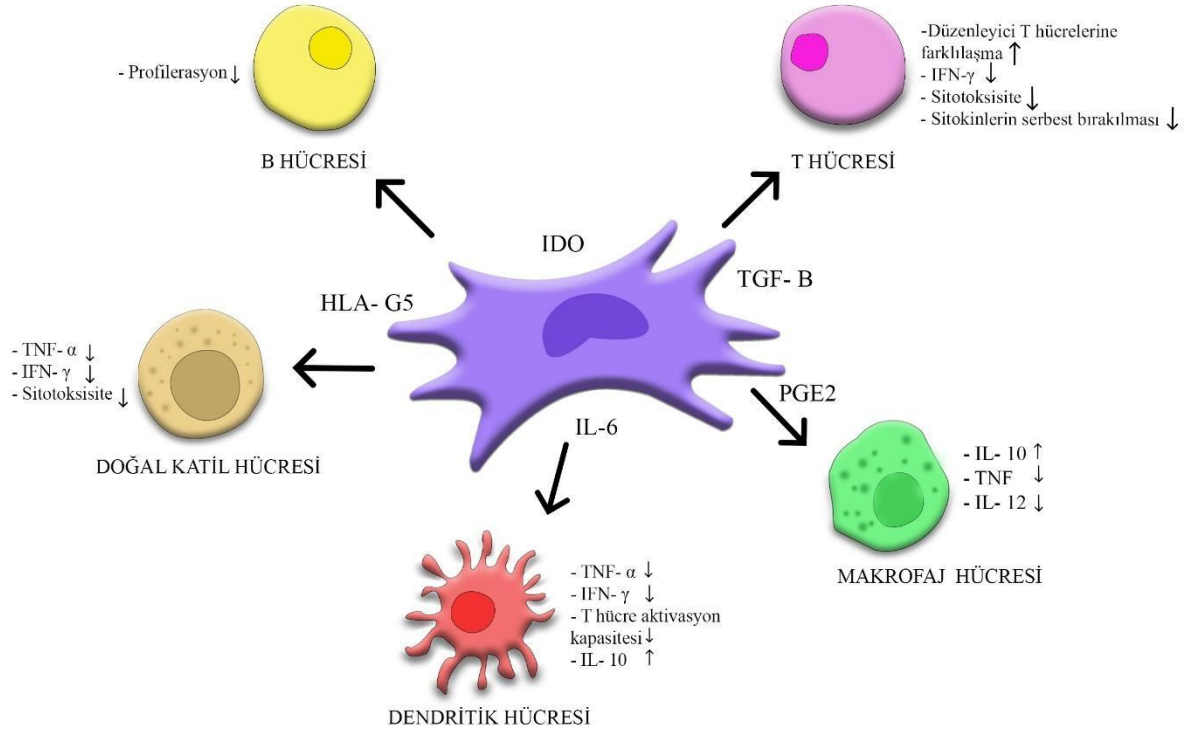
### 6.1.1. Mezenkimal İmmünomodülasyon ve COVID-19

MKH'ler neredeyse tüm bağışıklık hücreleriyle etkileşime girerek adaptif ve doğuştan gelen immün tepkileri düzenleyebilmeleri ile dikkat çeken hücrelerdir (Vx ve diğerleri, 2021; Wang ve diğerleri, 2009; Q. Zhao, Ren ve Han, 2016). Doğal katil hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B hücreleri başta olmak üzere bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşim sağlayan MKH'ler bu hücrelerde aşırı uyarılmasına bağlı olarak gelişen immün tepkiyi bastırabilmektedir. Bu sebeple MKH'ler, kronik enflamasyon veya otoimmün hastalıkların sebep olduğu doku/organ hasarının onarımı için olanak sağlamaktadır (Gao ve diğerleri, 2016; Squillaro, Peluso ve Galderisi, 2016; Vx ve diğerleri, 2021). MKH'ler yüzeylerinde insan lökosit tip I ve II (HLA I-II) antijenlerini düşük seviyede eksprese ettiği için sitotoksik T hücrelerinden ve doğal katil hücrelerden kaçabilir, nakledildiği hastada immün tepki oluşturmaz ve salgıladıkları dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), indoleamin 2,3- dioksijenaz (IDO), interlökin- 6 (IL-6), interlökin- 10 (IL-10), prostoglandin E2 (PGE2), insan lökosit antijeni izoformu (HLA-G5) gibi parakrin moleküller ile immün modülatif etki gösterebilmektedirler (Yadav, Vats, Bano ve Bhardwaj, 2020). Ayrıca MKH'lerin tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) ve

interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini ve aktivitesini de düzenlediği bilinmektedir (Şekil 4) (Andrukhov, Behm, Blufstein ve Rausch-Fan, 2019; S. H. Lee, Kwon, Kim, Jung ve Cho, 2017; Yan, Zheng ve Xu, 2018).

Aşağıda, farklı immün hücreleri için SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu gelişen immün yanıtın MKH tedavisi uygulanması durumunda değişen seyri özetlenmeye çalışılmıştır (Şekil 4).

**Şekil 4.** MKH'lerin bazı konakçı bağışıklık hücreleri etkileri ve salgılanan sitokinler



MKH'ler HLA-G5, IL-6, IDO, PGE2, TGF- $\beta$  gibi bazı parakrin molekülleri salgılayarak anti-enflamatuar etkinin sağlanmasına yardımcı olur. IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuar sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin sitotoksite ve proliferasyonun baskılanmasında görevlidir.

Doğal katil hücreler (DKH), doğal bağışıklık sistemine ait önemli hücrelerdir. Temel olarak tümör veya patojen ile enfekte olmuş hücrelerin sitolizini gerçekleştiren DKH'ler doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı aktive etmekle görevli olan hücrelerdir (Mundra, Gerling ve Mahato, 2013; Trinchieri, 1989). Şiddetli COVID-19 hastalarında, Doğal katil hücrelerin sayısında azalma ve işlevlerinde kayıp meydana geldiği bildirilmiştir. Bu durumun, SARS-CoV-2 ile enfekte olan hücrelerin sitolize edilememesine ve pulmoner dokuda hasara sebep olan enflamatuar sitokin ve kemokinlerin yüksek seviyelerde salgılanmasına neden olduğu görülmüştür (Huang ve diğerleri,

2020; Qin ve diğerleri, 2020; van Eeden, Khan, Osman ve Tervaert, 2020). Literatürde MKH'lerin Doğal katil hücrelerine karşı yüksek oranda bulunmalarının, DKH'lere bağlı enflamasyonu baskıladığı belirtilmiştir. Ayrıca doğal katil hücreleri tarafından sentezlenen ve makrofaj uyarıcı bir enflamatuar faktör olan IFN- $\gamma$ 'nın MKH varlığında sentezinin azaldığı görülmüştür (Spaggiari, Capobianco, Becchetti, Mingari ve Moretta, 2006; Vx ve diğerleri, 2021). Benzer şekilde MKH'lerin IL-2 ve IL-15 üretimini inhibe ederek DKH hücrelerinin aşırı aktive olmasını engelleyebildiği ve böylece viral enfeksiyon sonrası gelişen aşırı immün yanıtın kontrol

edilebileceği düşünülmektedir (Jimenez-Puerta ve diğerleri, 2020; Weiss ve Dahlke, 2019).

Dendritik hücreler, memeli canlıların immün sistemindeki önemli hücrelerden biri olup, hücre yüzeyinde yer alan antijeni T hücrelerine sunmakla görevli hücrelerdir (Q. Zhao ve diğerleri, 2016). Solunum epitelyumunda dendritik hücreler yer almaktadır (Lambrecht, Prins ve Hoogsteden, 2001). MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 virüsleri ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, koronavirüslerin DH'lerden ve bu hücrelerin oluşturdukları immün tepkilerden kaçış mekanizmalarına sahip oldukları anlaşılmıştır (Borges, Hohmann ve Borghi, 2020). Zhou ve ark. yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 hastalarının DH sayılarında azalma olduğunu göstermiştir (Zhou ve diğerleri, 2020). Ayrıca SARS-CoV-2 virüsünün olgunlaşmamış DH'leri enfekte edebileceği ve enfeksiyon sonucunda T hücre yanıtını azaltarak viral replikasyonun engellenmesi için önemli olan IFN- $\gamma$  sinyalleşmesini olumsuz etkilediği ifade edilmiştir (Agrawal, Agrawal ve Gupta, 2017; Blanco-Melo ve diğerleri, 2020; Borges ve diğerleri, 2020; J. Liu ve diğerleri, 2020). Ayrıca yaşlanmayla beraber bireylerin DH sayısında azalma ve işlevlerinde bozukluklar meydana geldiği raporlanmıştır (Agrawal ve diğerleri, 2017). Yaşlı insanlarda COVID-19 hastalığının daha ağır seyretmesinin bir nedeninin de bu durum olabileceği düşünülmektedir (Borges ve diğerleri, 2020). COVID-19 enfeksiyonu sonucu DH sayısındaki azalmanın ve fonksiyonlarındaki bozuklukların MKH terapisi ile düzenlenebileceği düşünülmektedir (Leng ve diğerleri, 2020). Literatürde MKH'lerin buldukları ortamda salgıladıkları sitokinler ve etkiledikleri hücreler yolaklar sayesinde DH'lerin davranışları üzerinde doğrudan ve dolaylı etkilere sahip olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalara göre MKH'ler olgun tip-2 DH'lerin IFN- $\gamma$ 'nin üretimini azalttırarak anti-enflamatuar bir sitokin olan interlökin-10 (IL-10) sentezini arttırdığı, olgun DH'lerin T-hücrelerini aktive edici fonksiyonunu baskıladı ve dolayısıyla MKH'lerin anti-enflamasyon fonksiyon gösterdiği belirtilmiştir

(Andrukhov ve diğerleri, 2019; S. H. Lee ve diğerleri, 2017; Wada, Gronthos ve Bartold, 2013).

Makrofajlar, özgül bağışıklığın gelişiminde lenfositlere antijen sunan, hücrelerel sinyal molekülleri ile lenfositlere yardımcı olan ve patojen fagositozu yapabilen, immün yanıtta önemli role sahip hücrelerdir (Johnston, 1988). Ancak COVID-19 vakalarında makrofajların aşırı aktive olarak sitokin fırtınasına yol açtığı ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) sebep olabileceği görülmüştür (Gómez-rial, Rivero-calle ve Salas, 2020). Yapılan çalışmalarda CD68+ ve CD169+ makrofajlarının ACE-2 reseptörüne sahip olması nedeniyle, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruz kalabildiği görülmüştür. Bu durumun, viral enfeksiyonun yayılmasına neden olabileceği belirtilmiştir (Feng ve diğerleri, 2020). Son zamanlarda, MKH'lerin makrofajların işlevi üzerinde de düzenleyici etkisinin olduğu açığa çıkmıştır. MKH varlığında Prostaglandin E2 (PGE-2) faktörü aracılığıyla makrofajların fagositik aktivitesini ve IL-10 üretimini artırdığı ancak TNF- $\alpha$  ve IL-12 gibi enflamatuar faktörlerin üretilmesinde azalma meydana getirdiği görülmüştür (Eggenhofer ve Hoogduijn, 2012).

**T hücreleri** patojenlere, alerjenlere ve tümörlere karşı verilen aktif cevaplarla beraber, adaptif bağışıklığın düzenlenmesinde de görev almaktadırlar (B. V. Kumar, Connors ve Farber, 2018). Jouan ve ark. yapmış olduğu çalışmada, ağır COVID-19 hastalarının bazı T hücrelerinin fenotipleriyle birlikte fonksiyonel değişikliklere uğradıklarını göstermiştir. Ayrıca, hastalarının solunum yollarında yüksek seviyede aktive olmuş doğal T hücrelerine de rastlanmıştır. MKH'lerin anormal düzeyde aktive olmuş T hücrelerini inhibe edebildiği ve düzenleyici T hücrelerine farklılaşmasını sağlayabildiği düşünülmektedir (Jouan ve diğerleri, 2020). MKH'lerin HLA-G5 sentezleyerek sitotoksik T hücrelerinden kaçabildiği aynı zamanda HLA-G5 faktörünün Th1 hücrelerinin enflamatuar IFN- $\gamma$  sentezlemesini inhibe edebildiği ve IL-10 sentezini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca MKH'lerin düzenleyici T

hücrelerini (Treg) aktive ederek COVID-19 hastalığı durumunda T hücrelerine bağlı gelişen aşırı immün yanıtın düzenlenmesini sağladığı belirtilmiştir (Yadav ve diğerleri, 2020).

**B hücreleri**, antikor ve sitokin üretebilme yeteneklerinin yanında, CD4+ T hücrelerine antijen sunarak immün sisteme hizmet eden hücrelerdir (Mauri ve Bosma, 2012; Pistoia, 1997). B hücreleri, özellikle viral hastalıklara karşı büyük bir silahtır (Cañete ve Vinuesa, 2020). COVID-19 hastalığını geçirmiş kişilerle yapılan araştırmalara göre bellek B hücrelerinin, antikor üretimi sayesinde hastalara sıvısal (humoral) bağışıklık kazandırdıkları gözlemlenmiştir (CO ve diğerleri, 2021). Literatürde, COVID-19 hastalığı ardından oluşan bellek B hücrelerinin, daha sonrasında tekrarlayan enfeksiyonlar için de etkili bir koruma sağladıkları belirtilmiştir (Cañete ve Vinuesa, 2020). MKH'lerin doğrudan ve salgıladığı faktörler ile dolaylı olarak B hücrelerin etkinliklerini düzenlediği bilinmektedir. Örneğin MKH'lerin CD24hiCD38hi B hücreleri ile IL-10 üreten regülatif B hücrelerini (Breg) stimüle ederek aktifleştirdiği ancak proliferasyonunda bir değişikliğe neden olmadığı bilinmektedir (Carreras-Planella, Monguió-Tortajada, Borràs ve Franquesa, 2019). Ayrıca MKH'lerin immünooglobulin G (IgG) üretimine etki ederek, B hücre fonksiyonlarını düzenlediği raporlanmıştır (Corcione ve diğerleri, 2006; Newman ve diğerleri, 2009; Rasmusson, Le Blanc, Sundberg ve Ringdén, 2007).

Yapılan çalışmalar sonucunda MKH'lerin immün düzenleyici özelliklerinin, anti-enflamatuar etkilere yol açtığı belirtilmiştir. In vivo deneylerde, MKH uygulamasının hastalarda enflamasyonu azalttığı ve hasarlı doku onarımını kolaylaştırdığı raporlanmıştır (Iyer ve Rojas, 2008). Anti-enflamatuar molekülleri salgılama yetenekleri sayesinde, COVID-19'un ve diğer solunum yolu hastalıklarının tedavisi için MKH'lerin büyük bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (Golchin ve diğerleri, 2020; Liang ve diğerleri, 2020). MKH terapisinin akciğer

hastalıkları modellerinde uygulandığı çalışmalara göre, MKH'lerin genel anlamda akciğer hasarlarının tedavisinde olumlu sonuçlar sergilediği raporlanmıştır (Bari, Ferrarotti, Torre, Corsico ve Perteghella, 2019). Uygulamaların genelinde kemik iliği kaynaklı MKH'ler kullanılmış olmakla beraber göbek kordonu kökenli MKH'lerin de kullanıldığı görülmektedir (Liang ve diğerleri, 2020). 65 yaşındaki ağır COVID-19 hastasının göbek kordonu kaynaklı MKH'ler ile tedavisi sonucu enflamasyonun azalarak akciğer doku rejenerasyonunun sağlanabildiği raporlanmıştır (Liang ve diğerleri, 2020). Benzer şekilde Çin'de, gerçekleştirilen bir çalışmada COVID-19 hastalığını şiddetli geçiren yedi kişinin tedavisi için intravenöz olarak MKH tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonucu hastaların lenfosit sayılarında ve anti-enflamatuar bir sitokin olan IL-10 seviyelerinde artış meydana gelerek, enflamasyona neden olan sitokin (CRP, TNF vb.) seviyelerinde azalma olduğu raporlanmıştır (Leng ve diğerleri, 2020). Bu durum, MKH'lerin COVID-19 tedavisi için etkili bir yöntem olacağını göstermiştir (Leng ve diğerleri, 2020). Yapılan diğer çalışmalarda, MKH'lerin aynı zamanda parakrin olarak dolaşmakta olan büyüme faktörleri, kemokinler ve hücre dışı veziküller gibi biyoaktif molekülleri salgılayabildiğini göstermiştir. Böylece, ilgili bölgede immünomodülasyon ve anti-enflamatuar etki sergiledikleri gözlemlenmiştir (Y. Chen, Shao, Xiang, Dong ve Zhang, 2008; Fu ve diğerleri, 2017). Özetle MKH'ler, sitokin fırtınasını inhibe ederek anti-enflamatuar etki sağlayabildikleri için COVID-19 tedavisinde etkili olarak kullanılacakları düşünülmektedir (Basiri ve diğerleri, 2021).

### 6.1.2. Mezenkimal Kök Hücreler ve Anti-Apoptotik Etki

Programlanmış hücre ölümü yani apoptoz, hücre ölümü ve yaşamı arasındaki homeostazın sağlanmasıyla birçok hastalığın patogeneğinde aktif rol oynamaktadır (E. Chambers, Rounds ve Lu, 2018; Zhu, Geng, Li ve Jiang, 2020). Apoptozun bir dokuda fazla veya yetersiz olması, hastalıkların

seyrinde etkilidir (Zhu ve diğerleri, 2020). Yapılan çalışmalar MKH'lerin anti-apoptotik özelliklerinin olduğunu ortaya koymaktadır (K. H. Lee, Tseng, Yang ve Tarng, 2019). Bernard ve ark.'ın sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, MKH'lerin akciğer alveol hücrelerinde hipoksiye bağlı oluşan apoptoza karşı, anti-apoptotik etki gösterdiklerini belirtmektedir (Bernard ve diğerleri, 2018). Bu etkinin MKH'lerin salgıladığı, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin büyüme faktörü (IGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), nörotrofin-3 ve sinir büyüme faktörü gibi çeşitli biyoaktif faktörler ile sağlandığı bilinmektedir (Di Rocco, Baldari ve Toietta, 2016; Rogers ve diğerleri, 2020). COVID-19 hastalarında, apoptoz nedeni ile T hücre sayıları azalarak lenfopeni meydana geldiği bilinmektedir (Zheng ve diğerleri, 2020). Bu nedenle MKH'lerin, COVID-19 hastalarında apoptozu önleyerek, lenfopeni senaryosunun önüne geçilebileceği ve hastalığa bağlı gelişen semptomların giderilebileceği düşünülmektedir (Klimczak, 2020; Sadeghi, Soudi, Shafiee ve Hashemi, 2020).

### 6.1.3. Mezenkimal Rejenerasyon

MKH'lerin, mitojenik faktörleri salgılayarak doku tamirini ve yenilenmesini tetiklediği bilinmektedir (Mias ve diğerleri, 2008). Yapılan çalışmalarda, MKH'lerin kemik, kırık, beyin, akciğer ve karaciğer gibi hasarlı veya mutasyona uğramış doku ve organların yenilenmesinde faydalı olduğu raporlanmıştır (Y. Chen ve diğerleri, 2008). Ayrıca, MKH'lerin farklı doku kaynaklarından izole edilmesine bağlı olarak rejenerasyon kabiliyetinin değiştiği de yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Rohban ve Pieber, 2017). COVID-19'un enfekte hastalarda pulmoner hasar ve enflamasyon gibi hasarlar bıraktığı bilinmektedir (Yadav ve diğerleri, 2020). Tam olarak bu noktada MKH'lerin; rejeneratif özellikleri sayesinde pulmoner epitel hücrelerinde oluşan hasarı onarabileceği, tip 2 alveolar epitel benzeri hücrelere farklılaşabileceği ve pulmoner ödemi azaltabileceği öngörülmektedir (Yadav ve diğerleri, 2020).

### 6.1.4. Anti-Viral ve Anti-Bakteriyel Etkiler

MKH'ler, anti-bakteriyel ve anti-viral etki gösterebilmekle beraber, IFITM (interferon kaynaklı transmembran proteini) geni gibi anti-viral proteinlerin üretimini sağlayacak genleri aktive edebilmektedirler (Gentile, Sterodimas, Pizzicannella, Calabrese ve Garcovich, 2020; Khatri, Richardson ve Meulia, 2018; Krasnodembskaya ve diğerleri, 2010). Aynı zamanda anti-enflamatuvar özellikleri ve fagositlerin aktive olmasına yardımcı olabilmeleriyle anti-viral etkiyi destekleyebilmektedirler (Alcayaga-Miranda, Cuenca ve Khoury, 2017; Gentile ve diğerleri, 2020). Khatri ve ark.'ın influenza viral pnömonili bir hayvanda yapmış oldukları çalışmanın sonucunda, MKH'lerin virüs replikasyonunu engellediği ve virüsün pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini aşırı tetiklemesinden kaynaklanan sitokin fırtınası etkisini azalttığı belirlenmiştir (Khatri ve diğerleri, 2018). Bu nedenle COVID-19 ve diğer viral solunum hastalarında MKH tedavisinin uygulanmasıyla hasta ölüm oranlarının azalabileceği ve hastalarda pulmoner fonksiyonun iyileşebileceği raporlanmıştır (Khatri ve diğerleri, 2018; Muraca ve diğerleri, 2020; Rogers ve diğerleri, 2020).

### 6.1.5. Pulmoner Doku ve Mezenkimal Kök Hücreler

MKH'ler, doğal olarak birçok organın bağ dokusunda bulunduğu gibi akciğer dokusunda da bulunmaktadır. MKH'lerin akciğerlerdeki rolü tam olarak keşfedilememiş olsa da epitel morfolojisinin korunmasında ve akciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Sinclair, Yerkovich ve Chambers, 2013). COVID-19 gibi viral enfeksiyonların neden olduğu akciğer enflamasyonuna bağlı hasarların tedavisi için çeşitli hücre bazlı uygulamalar geliştirilmektedir (Basil ve diğerleri, 2020; Noronha ve diğerleri, 2019). Ancak akciğer dokusunun dinamik ve komplike yapısının,



tedavinin etkinliğini doğrudan etkilediği bilinmektedir (D. C. Chambers ve diğerleri, 2014; De Santis, Bölükbas, Lindstedt ve Wagner, 2018; L. Song ve diğerleri, 2014). Yapılan çalışmalar incelendiğinde pulmoner doku hasarı tedavisi için temel olarak MKH'lerin kullanıldığı görülmektedir (Foronjy ve Majka, 2012). Literatürde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ARDS ve pulmoner fibroz gibi birçok akciğer bozukluğunun tedavisi için MKH uygulamalarının gerçekleştirildiği raporlanmıştır (Geiger, Hirsch ve Hermann, 2017; Gupta ve diğerleri, 2007; Mei ve diğerleri, 2010; Rojas ve diğerleri, 2005). Genel olarak MKH uygulamaları sonucunda, fibrozis gelişmiş akciğer dokusunda enflamasyon yanıtın, pulmoner ödemin ve pulmoner geçirgenliğin azalarak hastalık bulgularının önüne geçtiği belirtilmiştir (De Oliveira ve diğerleri, 2017; Geiger ve diğerleri, 2017; Kennelly, Mahon ve English, 2016). Ayrıca literatürde ölüm oranı %30-40 olarak belirtilen ARDS'nin tedavisinde MKH'lerin rejeneratif ve immün modülatif etkileri sayesinde akut akciğer hasarının engellendiği ve morbidite oranının düştüğü görülmüştür (McIntyre ve diğerleri, 2016). Ancak, akciğer dokusuna nakledilen MKH'lerin konak dokudaki düşük tutunma ve farklılaşma oranları tedavide karşılaşılabilecek en temel problemler olarak görülmektedir (Cai ve diğerleri, 2016). Ayrıca literatürde akciğer kökenli MKH'ler ile yapılan uygulamalar incelendiğinde

akciğer dokusunda meydana gelen hasarın giderilmesi için aşırı aktive olan akciğer MKH'lerinin süreç içinde miyofibroblastik fenotipe dönüşerek hücre dışı matriks üretimini aşırı arttırdığı, pulmoner işlevi bozabileceği ve pulmoner fibroza neden olabileceği görülmüştür (X. Chen ve diğerleri, 2018; Thannickal, Toews, White, Lynch ve Martinez, 2004). Pulmoner doku rejenerasyonu ve ARDS gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisi için MKH uygulamalarının genel olarak umut vadeden yeni nesil bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Kotton ve Morrissey, 2014). Ancak, tedavi etkinliği ve hasta yaşam kalitesinin korunması için daha detaylı çalışmaların gerçekleştirilmesine duyulan ihtiyaç devam etmektedir (Abraham ve Krasnodembskaya, 2020).

Sadece bu derleme yazıldığı süreç içinde dahi, COVID-19'un MKH ile tedavisi için yayımlanan ve PubMed veri bankasında kaydedilmiş 400'e yakın çalışma bulunmaktadır (PubMed, 2021b). Ayrıca yayınlanmış çalışmalara dahil olarak yürütülen 60 klinik deneme bulunmaktadır. Bu klinik denemelerin 10 tanesi tamamlanmış olup Tablo 2'de tamamlanmış ve devam etmekte olan klinik denemeler özetlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca aşağıda klinik denemeleri tamamlanmış bazı çalışmalar hakkında bilgiler verilerek tartışılmıştır (ClinicalTrials.gov, 2021):

**Tablo 2.** COVID-19 tedavisinde tamamlanmış ve devam eden bazı klinik MKH uygulamaları (ClinicalTrials.gov, 2021).

Klinik Çalışma No	Ülke	Faz	Durum	MKH Kaynağı	Uygulama Metodu	Tarih
NCT04276987	Çin	I	Tamamlandı	Yağ Doku eksozom (MKH-EXO)	5 doz MKH eksozom, uygulama başına $2,0 \times 10^8$ vezikül, aerosol inhalasyonu	15/02/2020-31/07/2020
NCT04288102	Çin	II	Tamamlandı	Göbek Kordonu	3 doz GK-MKH, intravenöz olarak zaman başına $4,0 \times 10^7$ hücre	05/03/2020-09/07/2020
NCT04491240	Rusya	I, II	Tamamlandı	Allojenik MKH	10 gün boyunca günde 2 kez, Tip1 $0,5-2 \times 10^{10}$ 3ml eksozom solunması	20/07/2020-20/10/2020

NCT04535856	Endonezya	I	Tamamlandı	Allojenik MKH	5x10 <sup>7</sup> ve 1x10 <sup>8</sup> hücre intravenöz	14/11/2020-14/01/2021
NCT04573270	ABD	I	Tamamlandı	Göbek Kordonu	--	24/24/2020-01/09/2020
NCT04400032	Kanada	I,II	Tamamlandı	Kemik İliği	2.5, 5.0, 9.0x10 <sup>7</sup> cells intravenöz	15 /05/2020-06/ 2021
NCT04392778	Türkiye	I,II	Tamamlandı	-	3 doz 3.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	1/04/2020-09/2020
NCT04416139	Meksika	II	Devam eden	Göbek Kordonu	1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	1/05/2020-1/05/2021
NCT04399889	ABD	I, II	Devam eden	Göbek Kordonu Kanı	3 doz 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	18/06/2020-31/07/2021
NCT04252118	Çin	I	Devam eden	Göbek Kordonu	3 doz 3.0x10 <sup>7</sup> hücre/kg intravenöz	27 /01/ 2020-12/ 2021
NCT04313322	Ürdün	I	Devam eden	Wharton Jeli	3 doz of 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	16/03/2020-30/09/2020
NCT04457609	Endonezya	I	Devam eden	Göbek Kordonu	1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	06/2020-09/2020
NCT04336254	Çin	I, II	Devam eden	Diş Pulpası	3 doz 3.0x10 <sup>7</sup> hücre/kg intravenöz	6/04/2020-31/04/2021
NCT04444271	Pakistan	I,II	Devam Eden	Kemik İliği	2.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	1/05/ 2020-20/09/2020
NCT04461925	Ukrayna	I, II	Devam eden	Plasenta ve Göbek Kordonu	1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	02/05/2020-12/2021
NCT04333368	Fransa	I, II	Devam eden	Göbek Kordonu	1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	6/04/2020-6/04/2022
NCT04390139	İspanya	I, II	Devam eden	Wharton Jeli	1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	13/05/2020-12/2020
NCT04445454	Belçika	I, II	Devam eden	Kemik İliği	1.5-3.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	12/07/2020-30/09/2022
NCT04494386	ABD	I, II	Devam eden	Göbek Kordonu	1.0x10 <sup>6</sup> hücre intravenöz	23/07/2020-30/11/2021
NCT04361942	İspanya	II	Devam eden	Göbek Kordonu	1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz	1/05/2020-31/12/2020
NCT04269525	Çin	II	Devam eden	Göbek Kordonu	4 doz 9.9x10 <sup>7</sup> hücre/kg intravenöz	6/02/2020-30/12/2020
NCT04366063	İran	II, III	Devam eden	--	2 doz MKH 1.0x10 <sup>8</sup> intravenöz, 2 doz MKH-eksozom intravenöz	5/04/2020-10/12/2020

**NCT04288102:** Çalışma, akciğer hasarı gelişmiş 100 COVID-19 hastası ile yürütülmüş olup tedavi için insan göbek kordonu (umbilikal kord)-MKH'leri kullanılmıştır. Hastalar plasebo ve UK-MKH grubu

olarak ikiye ayrılıp tedavi uygulanacak gruba 0., 3. ve 6. günde UK-MKH (infüzyon başına 4 × 10<sup>7</sup> hücre) uygulaması gerçekleştirilmiştir. Hastaların düzenli olarak yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı

tomografisi, difüzyon ve koşu bandı efor testleriyle akciğer lezyonları incelenmiştir. Gerçekleştirilen 28 günlük inceleme sonuçlarına göre tedavi uygulanan grupta akciğer lezyonları yaklaşık olarak %20 oranında azalırken plasebo grubunda %7 oranında iyileşme görülmüştür. Benzer şekilde efor testi sonuçları ve akciğer hacmi değerlerinde de UK-MKH hücre tedavisi alan grup almayan gruba göre daha uzun mesafe sorunsuz şekilde ilerleyebilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre genel anlamda UK-MKH uygulamasının hastalar için güvenli ve etkin tedavi sunduğu belirtilmiştir (L. Shi ve diğerleri, 2021).

**NCT04491240:** Yapılan klinik denemede MKH eksozomları aerosol formunda COVID-19 hastalarına inhalasyon yoluyla verilerek hastalığın tedavisi amaçlanmıştır. Çalışma 10'ar kişilik 3 gruptan oluşan COVID-19 hastalarıyla yapılmıştır. 2 ana gruba 2 farklı tipteki MKH eksozomları içeren solüsyon uygulanırken 3. gruba kontrol olarak eksozom içermeyen solüsyon uygulanmıştır. EXO-1, EXO-2 ve plasebo grubu olarak nitelendirilen gruptaki hastalara özel olarak hazırlanan çözeltiler 10 gün boyunca uygulandıktan sonra klinik iyileşme zamanları 30 gün boyunca karşılaştırılmıştır. EXO-1 grubunun ortalama iyileşme süresi 13,8 gün olarak belirlenirken, EXO-2 grubu için 14,8 gün ve plasebo grubu için bu süre 14,1 gün olarak gözlemlenmiştir (NCT04491240 ClinicalTrials, 2020).

**NCT04535856:** Çalışma Daewoong Pharmaceutical şirketinin faz 1 klinik denemesi olarak yürütülmüştür. Klinik denemede düşük, yüksek doz ve kontrol grubu olmak üzere 3 farklı grupta toplam 9 COVID-19 hastasına DW-MKH uygulaması yapılarak tedavinin güvenliği test edilmek istenmiştir. Düşük doz grubundaki denekler için 5 x 10<sup>7</sup> DW-MKH; yüksek doz grubundaki denekler için 1 x 10<sup>8</sup> hücre intravenöz olarak uygulanmıştır. Kontrol grubundaki deneklere ise plasebo uygulanmıştır. Denekler, 28 gün boyunca gözlemlenmiştir. Bununla birlikte çalışmadaki tüm gruplara standart COVID-19

tedavisi de uygulanmaya devam edilmiş ve kontrol grubuna kıyasla MKH terapisinin etkisi incelenmiştir. Ancak çalışmanın sonuçları henüz ClinicalTrials.gov'a gönderilmemiştir (NCT04535856 ClinicalTrials, 2021).

COVID-19 tedavisinde kök hücreler ile gerçekleştirilen uygulamaların detaylarına ülkelerin (Amerikan Ulusal Ulusal Tıp Kütüphanesi, Alman Klinik Araştırmalar Raporları vb.) klinik denemeler için oluşturduğu web sitelerinden ulaşılabilir (Irmak ve diğerleri, 2020).

## 7. COVID-19 Tedavisinde Mezenkimal Kök Hücre Güvenliği ve Etik

MKH'ler sahip olduğu kendini kopyalama, çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilme, doku tamiri ve immünmodülasyon gibi özellikleri nedeniyle yenilikçi tedavi yaklaşımlarında tercih edilen terapötik hücresel araçlar haline gelmiştir (Musiał-Wysocka, Kot ve Majka, 2019). Ancak klinik kullanımda MKH tedavilerinin kısa ve uzun vadedeki başarısı, hangi durumlarda nasıl kullanılacağı gibi cevaplanması gereken önemli sorular bulunmaktadır. Bu nedenle MKH uygulamalarına dair, dünya çapında 70,000'in üzerinde yayın ve 800'den fazla kayıtlı klinik çalışma yapılmıştır (Moll ve diğerleri, 2019; Musiał-Wysocka ve diğerleri, 2019; Pittenger ve diğerleri, 2019). Klinik çalışmalarda MKH'lerin genel olarak otoimmün hastalıklar (Sistemik Lupus Eritematosus, SLE), steroide dirençli greft-vs-host-hastalığı (GvHD), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve pulmoner fibrozis gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı görülmektedir (Hashemian ve diğerleri, 2021; Lanzoni ve diğerleri, 2021). MKH'lerin pandemi döneminde COVID-19'un da neden olduğu ARDS, sepsis ve pulmoner fibrozis gibi hastalıkların tedavisinde de uygulandığı çalışmalar görülmektedir (Moll ve diğerleri, 2020). Yürütülmekte olan çalışmalar, umut verici sonuçlar vermekle beraber MKH'lerin klinik kullanımındaki güvenliği incelenmeye devam edilmektedir (Sharma ve Zhao, 2021).

Raporlanan çalışmalarda ARDS tedavisinde MKH uygulamasının endotel doku onarımını teşvik ettiği, alveolar sıvının yenilenmesini sağladığı ve anti-bakteriyel etkinin olduğu gözlemlenmiştir (Xiao ve diğerleri, 2020). Lanzoni ve ark. yaptıkları bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ARDS'li deneklerde göbek kordonu MKH'si kullanarak kök hücrelerin tedavi için etkinliğini ve güvenliğini araştırmışlardır. Deney sonuçlarına göre göbek kordonu MKH'leri uygulanan grupta sağkalım oranının %91 olduğu, hastalarda MKH uygulanmasına bağlı gelişen belirgin herhangi bir yan etkinin olmadığı ve klinik iyileşmenin gerçekleştiği raporlanmıştır. Buna göre, göbek kordonu MKH intravenöz infüzyonunun güvenli olduğu kabul edilmiştir (Lanzoni ve diğerleri, 2021). Gonzalez-Rey ve ark.'ın farelerde oluşturduğu sepsis modelinde ise insan yağ dokusu kaynaklı MKH'ler intravenöz olarak uygulanmış ve sonuçlar incelenmiştir. Sonuçlara göre, MKH'lerin enflamatuvar faktörlerin salgılanmasını inhibe ettiği, düzenleyici Treg hücrelerini aktive ederken Th1 aktivitesini engellediği belirtilmiştir. Ayrıca MKH'lerin tedavi uygulaması boyunca IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinler salgılayarak yangısal tepkiyi azalttığı raporlanmıştır (Gonzalez-Rey ve diğerleri, 2009). Ancak Horak ve ark.'ın domuzlarda sepsis tedavisi için yaptığı MKH uygulamasında, intravenöz olarak verilen kemik iliği kökenli MKH'lerin domuz modellerinde belirgin bir anti-enflamatuvar etki sağlayamadığı ve kontrol grubuna göre herhangi bir iyileşmenin gözlemlenmediği belirtilmiştir (Horak ve diğerleri, 2020). İlginç bir şekilde, domuz modelindeki sepsis tedavisi için göbek kordonu kökenli MKH uygulamasının yapıldığı başka bir çalışmada ise Horak ve ark.'ın aldığı sonuçların neredeyse tam tersi sonuçlar raporlanarak MKH uygulamasının domuzlardaki sepsise bağlı gelişen hipertansiyon, hiperlaktatemi ve çoklu organ yetmezliği sendromlarının ortadan kalkabildiği ve iyileşmenin gerçekleştiği raporlanmıştır (Laroye ve diğerleri, 2018). Literatürdeki sonuçlar arasındaki bu belirgin tezatlığın deneylerde kullanılan MKH'lerin farklı kökenli doku

tiplerinden kaynaklandığı söylenebilir. Bilindiği gibi MKH'ler yetişkin kök hücreler olup pek çok farklı dokudan izole edilebilirler. Ancak bu durum hücresel terapilerde kullanılacak MKH'lerin izole edildiği dokunun tipi, donörün yaşı, tıbbi geçmişi, izolasyon yöntemi, hücre kültürü prosedürleri, tedavinin uygulanma metodu (intravenöz, aeresol vb.) ve uygulanan dozaja bağlı olarak kök hücrelerin immünmodülasyon ve rejenerasyon kapasitelerinde farklılıklara yol açabilmektedir (Lukomska ve diğerleri, 2019). Bu nedenle klinik kullanımda hücresel stabilitenin sağlanması için uzmanlar primer MKH'ler yerine hücre kültürü laboratuvarlarında çoğaltılan MKH hatlarını tercih etmektedir. Ancak çoklu pasaj ve uzun dönem hücre kültürü çalışmalarında da hücre hattı kalitesinin bozulabileceği, mutasyonların ve hücresel yaşlanmanın olabileceği dolayısıyla hücresel performansların farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır (Lukomska ve diğerleri, 2019). Raporlanan çalışmalara göre, hücre kültürü ortamında çoğaltılan MKH hatlarında majör histouyumluluk kompleks molekül (MHC) tip-II'nin primer MKH'lere kıyasla daha az eksprese edildiği görülmüştür. Ayrıca hücre hattı MKH'lerde MHC tip-II'nin, B71, B7-2 ve CD40 gibi immün stimulant moleküllerin ekspresyonunun neredeyse hiç gerçekleşmediği belirtilmektedir. Bu durum MKH'lerin hastaya nakil edildiğinde gelişebilecek immün tepki riskini azaltarak tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir (Rogers ve diğerleri, 2020). Her ne kadar literatürde MKH'lerin hastada immün tepki oluşturmadığı genel bir kabul olsa da yapılan bazı çalışmalara göre özellikle allojenik MKH'lerin antikor oluşumunu tetiklediği ve donöre bağlı olarak hastada MKH'lere karşı immün red cevabının alınabildiği raporlanmıştır (Ankrum, Ong ve Karp, 2014).

Günümüzde klinik MKH uygulamaları, Gelişmiş Tıbbi Tedavi Ürünleri (ATMP) arasında listelenmekte olup MKH üretimi ve kullanımı FDA ve Avrupa İlaç Ajansı yönetmeliğince geliştirilen kılavuzlara bağlı kalınarak gerçekleştirilmektedir (Lukomska ve diğerleri, 2019). MKH üretim standardizasyonunun korunabilmesi için çeşitli

yaklaşımlar geliştirilmiştir. Codinach ve ark, yaptığı bir çalışmada kemik iliği kökenli MKH ile klinik düzeyde üretimi için GMP (Good Manufacturing Practice) yaklaşımıyla geliştirdikleri metotları 48 farklı kemik iliği-MKH örneğinde test etmişlerdir (Codinach ve diğerleri, 2016). Geliştirdikleri yöntemde detaylı olarak MKH örneklerinin hastadan alınması, taşınması, örneklerden MKH izolasyonu, hücrelerin çoğaltılması, tripsinizasyon ve karakterizasyon aşamalarını açıklamışlardır. Ayrıca GMP üretim için gerekli olan kalite kontrol testleri: hücre sayımı ve canlılık değerlendirilmesi, immünofenotipleme, sterilite ve endotoksin testleri, mikoplazma tespiti ve gram boyama analizleri de yapılarak sonuçlar literatüre sunulmuştur. Çalışmaları sonucunda, geliştirdikleri yöntemin GMP kurallarına uyarak klinik hacimde MKH üretimi için tekrarlanabilir, uygulanabilir ve güvenli olduğunu belirtmişlerdir (Codinach ve diğerleri, 2016; Lukomska ve diğerleri, 2019). Ancak diğer MKH tipleri için de standardizasyonunun korunup hastalar için güvenli bir şekilde, yeterli klinik hacimde kök hücre üretiminin ve uygulamalarının yapılacağı prosedürlere olan ihtiyaç devam etmektedir.

Sonuç olarak; MKH'lerin COVID-19'un ve neden olduğu diğer rahatsızlıkların tedavisinde kullanımı, immün modülatif ve rejeneratif özellikleri sayesinde umut verici olup bilim insanlarının MKH'leri bir hücre tedavisi unsuru olarak incelemesine neden olmuştur. Buna karşın yapılan klinik denemelerin çoğunda MKH'lerin pre-klinik deneylerdeki hücresel stabilitesini koruyamadığı ve performansının kök hücre kaynağına bağlı olarak değiştiği görülmüştür. Bu nedenle klinik kullanımda daha verimli ve güvenli hücre tedavilerinin geliştirilebilmesi için daha detaylı çalışmalar yapılarak MKH tedavi prosedürlerinin GMP koşullarına göre optimize edilmesi gerekmektedir (Levy ve diğerleri, 2020).

Kök hücreler ile yapılan çalışmalarda bir diğer önemli konu ise hücrelerin başka bir canlıda farklı amaçlarla kullanımına bağlı olarak gelişen etik

problemlerdir. Literatürde kök hücreler temel olarak iki ana sınıfta incelenir: Bunlar embriyonik kök hücreler (EKH) ve yetişkin kök (YKH) hücrelerdir (Ding, Shyu ve Lin, 2011). Embriyonik kök hücreler, totipotensi en yüksek kök hücre çeşididir. Ancak blastosistin iç hücre külesinden kök hücrelerin izole edilmesi embriyonun yaşamını sonlandırır, bu durum ciddi etik ve ahlaki sorunlar doğurur (de Miguel-Beriain, 2015; Ding ve diğerleri, 2011). Ülkelerin embriyo canlılığına bağlı olarak kabul ettiği görüş ve politikalar dahilinde EKH kullanımı sıkı kurallara tabidir (Volarevic ve diğerleri, 2018). Ancak YKH'lerin erişkin bireylerin dokularından izole edilip herhangi bir canlının hayatına son verilmeden elde edilebilmesi sayesinde çoğu etik problemin önüne geçilebilmektedir. YKH'ler izole edildiği dokuya bağlı olarak farklılaşma ve kendi kendini yenileyebilme özelliğine sahiptirler (Y. X. Zhao ve diğerleri, 2019). Farklılaşma potansiyeli EKH'lere kıyasla daha az olsa da doku rejenerasyonu ve tedaviler için çoğu kriterleri karşılamaktadır. Literatürde kullanımına en sık rastlanan ve nispeten en sorunsuz çalışılmış YKH çeşidi hematopoetik kök hücreler (HKH)'dir (Verfaillie, 2002). HKH'ler farklılaşarak olgun kan elementlerini ve bağışıklık sistemi hücrelerini oluştururlar (Dzierzak ve Bigas, 2018; Verfaillie, 2002). Hematopoetik olmayan YKH'lerin diğer bir alt kümesi mezenkimal / stromal kök hücrelerdir ve MKH'ler kemik, kas, yağ, epitel doku (deri, alveol vb.), sinir doku gibi birçok doku tipine farklılaşma potansiyeli olan multipotent kök hücrelerdir (Y. X. Zhao ve diğerleri, 2019). MKH'ler EKH'lere kıyasla daha sınırlı bir yaşam süresine sahiptir (Tuan, Boland ve Tuli, 2002). Ancak MKH'lerin kullanımı, embriyonik kök hücrelerin kullanımına göre daha az sorun içermektedir (Ding ve diğerleri, 2011). Avrupa Birliği (EU) yönetmeliğine göre, MKH'ler klinik kullanımda 'Tıbbi Ürün' olarak değerlendirilir ve donör ile hastanın onamı alınması halinde hücrelerin kullanımında bilinen, etik bir problem yoktur. Klinikte tıbbi ürün olarak henüz sadece birkaç MKH ürünü onaylanmıştır (Lukomska ve diğerleri,

2019). Onay alan ürüne örnek olarak Prochymal® (remestemcel-L) verilebilir. Prochymal®, çocuklarda akut graft-vs-host hastalığının (GvHD) allojenik kemik iliğinden elde edilen MKH'ler ile tedavisi için onaylanmış ilk hücresel ilaçtır (Lukomska ve diğerleri, 2019). Geliştirilen bir başka ürün ise Holoclar®'dir. Holoclar®, 'doku mühendisliği ürünü' adı verilen bir tür terapi ürünüdür ve kornea epitelindeki hasarlı hücreleri yenilemek için geliştirilmiştir (Pellegrini ve diğerleri, 2018). Günümüzde onayları alınmış MKH ürünlerin klinik kullanımı mevcut olup bilinen herhangi bir etik problem ile karşılaşmamaktadır. MKH'ler terapötik bir seçenek olarak COVID-19 ile mücadele kapsamında da karşımıza çıkmaktadır. Ancak COVID-19 tedavisinde kullanılan MKH'lerin güvenilirliğini kanıtlamak için daha fazla klinik araştırmanın etik açıdan incelenmesi gerekmektedir (Jeyaraman ve diğerleri, 2020).

## 8. MKH Tedavisindeki Risk ve Sınırlamalar

MKH'ler insan vücudunda çoğu dokudan elde edilebilir. Ancak izolasyon süreci ve donör özellikleriyle ilgili çeşitli sınırlamalar vardır (Berebichez-Fridman ve Montero-Olvera, 2018). Örneğin, kemik iliği-MKH'lerin hastadan izole edilme süreci genellikle ağırlıdır ve izolasyon sonrası hastada enfeksiyon gelişebilir. Ayrıca donör sağlığının tehlikeye girmemesi için kök hücre izolasyonunda kemik iliğinden tek seferde en fazla 20 ml/kg (hasta ağırlığı) numune alınabilir (Berenson ve diğerleri, 2011). Yağ doku kökenli MKH'ler liposuction gibi metotlarla elde edilebildiğinden, kemik iliği MKH'lerin izolasyonuna kıyasla daha az ağırlı olabilir. Ancak yağ doku kökenli MKH'ler, kemik iliği kökenli hücrelere kıyasla farklılaşma potansiyeli ve immünmodülasyon açısından değişkenlik gösterirler (Strioga, Viswanathan, Darinskas, Slaby ve Michalek, 2012). Hücrelerin farklılaşma potansiyeli ve verimi, donörün yaşı, cinsiyeti ve tıbbi geçmişi gibi çeşitli özelliklere bağlıdır

(Berebichez-Fridman ve Montero-Olvera, 2018). Yeterli hücre kaynağı elde etmek için bu sınırlamalar unutulmamalı ve tedavide kök hücrelerden yararlanılırken tüm olumsuz etkiler dikkate alınmalıdır (Berebichez-Fridman ve Montero-Olvera, 2018; Musiał-Wysocka ve diğerleri, 2019).

Klinik uygulamalarda MKH'lerin hedef dokuya ulaşarak çoğalması, dokuda tutunabilmesi ve hedeflenen türde hücrelerin farklılaşabilmesi aşamalarının her biri MKH terapisi için tedavinin başarı durumunu belirleyen önemli faktörlerdir (Drela, Stanaszek, Nowakowski, Kuczynska ve Lukomska, 2019). Mezenkimal kök hücrelerin hedef dokuya giderken damar yolunda bazı durumlarda agregasyona neden olabileceği veya dokunun dinamikliğine bağlı olarak yeterli miktarda hücrenin hedef dokuda tutunamama risklerinin olduğu bilinmektedir (X. Chen ve diğerleri, 2018; NIH, 2020). Ayrıca hastalara naklinden sonra bazı MKH'lerin kontrolsüz farklılaşmaya gitme riski de bulunmaktadır. Kontrolsüz farklılaşan kök hücreler zamanla hastadaki anti-tümör yanıtını engelleyerek, tümör büyümesini ve metastazın gerçekleşmesini sağlayacak yeni kan damarları oluşturabilir ve bu durum kanser oluşumuna yol açabilir (Volarevic ve diğerleri, 2018). Rubio ve ark., insan yağ dokusundan elde edilen MKH'leri 4-5 ay boyunca in vitro ortamda yetiştirerek, MKH'lerin kanser başlatabilecek mutant kök hücrelere dönüşebileceğini açıklamışlardır (Rubio ve diğerleri, 2005). Dönüştürülmüş hMKH'ler, farelere nakledildiğinde farelerde 4-6 hafta içerisinde hastalık belirtileri görülmüş ve neredeyse tüm organlarında tümör yapıları bulunmuştur (Rubio ve diğerleri, 2005). Kanserli bölgedeki hücreler, MKH'lerle etkileşime girerek onların fenotiplerinde farklılıklar oluşturmuş ve farklılaşan MKH'lerin  $\alpha$ -SMA, FSP1 (Fibroblast-Spesifik Protein) veya FAP (Fibroblast-Aktif Protein) ekspresyonu gibi kanserle ilişkili proteinleri, yüzeylerinde eksprese ettiği görülmüştür (Aponte ve Caicedo, 2017). Bu durum özellikle kanserli hastalara kök hücre tedavisi

uygulanması durumunda dikkat edilmesi gereken bir konu olarak karşımıza çıkar. Çünkü kanser hastaları genellikle uzun süreli kemoterapi veya radyoterapiye maruz kaldığı için bağışıklık sistemleri stabil çalışamaz ve bu da MKH nakline bağlı ikincil bir tümörigenez riskini barındırabilir (Herberts, Kwa ve Hermsen, 2011).

Klinik öncesi çalışmalardan bildiğimiz üzere, MKH'ler in vivo uygulamalarda kısa bir yaşam süresi göstermektedir (Eggenhofer ve Hoogduijn, 2012). Örneğin miyokard enfarktüsü sıçanlara yapılan MKH transplantasyonundan 24 saat sonra MKH'lerin %70'inin öldüğü gözlemlenmiştir (X. B. Liu ve diğerleri, 2012). Bu nedenle klinik kullanımda stabil MKH hatlarının geliştirilmesi tedavi başarısı için oldukça önem arz etmektedir.

MKH uygulamalarında karşılaşılan bir diğer problem ise hücresel yaşlanmadır (senescence). Özellikle insan MKH'lerinin tedavideki verimini sınırlayan hücresel yaşlanma, in vivo uygulamalarda MKH'lerin farklılaşma, immünomodülasyon ve hücresel göç yeteneklerini önemli ölçüde azaltır (H. J. Kim ve Park, 2017). İnsan kaynaklı MKH'lerin, yaşlı insanlardaki dejeneratif hastalıkların tedavisindeki kullanımı ile pozitif sonuçların alınacağı tahmin edilmektedir. Ancak yaşlı hastalarda özellikle otolog kaynaklı MKH'lerin kullanımı, hücrelerin çoğalma verimi düşük olacağı için, tedavinin başarılı bir şekilde gerçekleşmesini engelleyebilmektedir (H. J. Kim ve Park, 2017).

MKH özelliklerinin tedavilerde güvenli şekilde kullanılabilmesi amacıyla in vivo/vitro çalışmalarla detaylı olarak karakterize edilmesi gerekir. COVID-19 hastalığının tedavisi için tek başına MKH kullanımına ilişkin yeterli klinik sonuçlar henüz elde edilmese de bazı çalışmalarda MKH tedavisi uygulanmıştır (Durand, Mallea ve Zubair, 2020). Ancak bu sonuçlar sadece MKH'lerin etkisiyle açıklanamamaktadır. Çünkü, yapılan çoğu MKH tedavisi denemelerinde COVID-19 hastaları aynı zamanda konvansiyonel ilaçlarla da tedavi görmüş olup, bu durum, MKH tedavisinin

sonuçlarını tartışmayı zorlaştırmıştır. Ayrıca yapılan MKH tedavilerinde, kök hücrelerin izole edileceği kaynağın seçimi, hücresel takviyenin dozu ve sıklığı, hazırlama protokolleri (otolog/allojenik) ve hücrelerin hastaya nakil metodu (damar içi, aerosol vb.) tedavilerin başarısını belirleyen sınırlayıcı unsurlar olmuştur (Vx ve diğerleri, 2021). Bu sınırlayıcı etkenlere rağmen genel olarak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre COVID-19 pnömonisi olan deneklerde MKH tedavisi ile birlikte hastalık belirtilerinin azaldığı gözlemlenmiştir (Leng ve diğerleri, 2020; Liang ve diğerleri, 2020; Zhang ve diğerleri, 2020). Tedavinin olumlu etkileri görülmüş olsa da MKH uygulamasının formülasyonu, hücre kaynağı, doz rejimi ve süresi ile ilgili kriterler kesin bir şekilde belirlenmemiştir. Bu sorunları çözmek için; ilgili hayvan modellerinde klinik öncesi çalışmaların yapılması, sonuçların literatüre sunulması ve çalışmaların bu veriler ışığında yürütülmesi yararlı olabilir (Durand ve diğerleri, 2020).

## 9. Genel Tartışma ve Gelecek Yönelimler

İçinde bulunduğumuz pandemi süreci başlangıcından bu yana pek çok insan COVID-19 ve neden olduğu pnömoniye bağlı rahatsızlıklardan dolayı hayatını kaybetmiştir. Salgının, hijyen kuralları, sosyal mesafe ve aşı politikaları ile kontrol altına alınması hedeflense de yaklaşık 8 milyarlık Dünya nüfusunda virüse karşı genel bir toplumsal bağışıklık henüz sağlanamamış, kişiden kişiye bulaşması engellenememiştir (WHO, 2021b). Bu nedenle bilim insanları COVID-19 ve neden olduğu diğer rahatsızlıkların giderilmesi için uygun ilaç ve tedavi yöntemleri denemektedir (Rogers ve diğerleri, 2020). Ancak klinikte uygulanan çoğu ilaç tedavisinin hastalarda ciddi birçok geçici ve kalıcı yan etkilere neden olduğu görülmüştür (Aygün ve diğerleri, 2020). Bu nedenle araştırmacılar COVID-19 için uygulanan tedavi yöntemlerine ek olarak, daha etkili ve güvenli teknikler geliştirebilme

arayışı içerisinde. Geliştirilen tedavi uygulamaları arasında terapötik MKH uygulamaları da bulunmaktadır (Basiri ve diğerleri, 2021). MKH'lerin doku tamirini sağlayabilme, anti-enflamatuar ve immün modülatif etki sergileme gibi terapötik özelliklerinin olduğu literatürdeki çalışmalardan bilinmektedir (Q. Zhao ve diğerleri, 2016). Bu nitelikler aynı zamanda MKH'lerin COVID-19 tedavisi için de potansiyel birer terapötik ajan olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir (Rajarshi ve diğerleri, 2020). Güncel klinik çalışmalar incelendiğinde allojenik/ otojenik MKH'lerin terapötik amaçlı COVID-19 ve enfeksiyona bağlı gelişen rahatsızlıklarda kullanıldığı görülecektir (Tablo 2) (ClinicalTrials.gov, 2021). Gerçekleştirilen denemeler sonucunda, MKH uygulamalarının genel olarak umut verici sonuçları olmasıyla birlikte, kullanılan kök hücre kaynağı, hasta geçmişi, uygulama metodu ve dozajına bağlı olarak tedavinin başarısı değişkenlik gösterebilmektedir (Vx ve diğerleri, 2021). Ayrıca yakın gelecekte MKH'lerin klinikte tek başına kullanılmalarının yanı sıra MKH'lerden elde edilen eksozom gibi biyoaktif ürünlerin de terapötik ajan olarak kullanılabilirliği bilinmektedir. Böylece klasik hücresel tedavilere kıyasla klinik uygulamaların daha kolay ve güvenli gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir. Bu derlemenin yazarları olarak, COVID-19 tedavisinde MKH başarısının, kök hücrelerin ve bulunduğu mikro çevreye bağlı hücresel davranışların genetik ve moleküler seviyede anlaşılması için yapılan detaylı çalışmalarla birlikte tedavi için GMP koşullarına göre standardize edilen izolasyon, üretim ve nakil prosedürleri ile mümkün olacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde MKH uygulamalarını, etkili, yenilikçi ve rejeneratif bir biyolojik yaklaşım olarak görmekteyiz (Leng ve diğerleri, 2020; Mahajan ve Bhattacharyya, 2021).

## 10. Kaynaklar

- Abraham, A. ve Krasnodembskaya, A. (2020). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(1), 28–38. doi:10.1002/sctm.19-0205
- Agrawal, A., Agrawal, S. ve Gupta, S. (2017). Role of dendritic cells in inflammation and loss of tolerance in the elderly. *Frontiers in Immunology*, 8(JUL), 1–8. doi:10.3389/fimmu.2017.00896
- Akkoc, T. (2020). COVID-19 and mesenchymal stem cell treatment; mystery or not. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1298, 167–176. doi:10.1007/5584\_2020\_557
- Alanagreh, L., Alzoughool, F. ve Atoum, M. (2020). The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens* 2020, Vol. 9, Page 331, 9(5), 331. doi:10.3390/PATHOGENS9050331
- Alcayaga-Miranda, F., Cuenca, J. ve Khoury, M. (2017). Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells: Current status and new perspectives of antimicrobial peptide-based therapies. *Frontiers in Immunology*, 8(MAR), 1–15. doi:10.3389/fimmu.2017.00339
- Alnefaie, A. ve Albogami, S. (2020). Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(11), 1333–1352. doi:10.1016/j.jsps.2020.08.024
- Altuntas, F., Ata, N., Yigenoglu, T. N., Basci, S., Dal, M. S., Korkmaz, S., ... Celik, O. (2021). Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(1). doi:10.1016/J.TRANS.2020.102955
- Amanat, F. ve Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*, 52(4), 583–589. doi:10.1016/j.immuni.2020.03.007
- Andrukhov, O., Behm, C., Blufstein, A. ve Rausch-Fan, X. (2019). Immunomodulatory Properties of Dental-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Periodontology and Dental Implantology içinde* . IntechOpen. doi:10.5772/intechopen.78049
- Andrzejewska, A., Dabrowska, S., Lukomska, B. ve Janowski, M. (2021). Mesenchymal Stem Cells for



- Neurological Disorders. *Advanced Science*, 8(7), 1–27. doi:10.1002/adv.202002944
- Ankrum, J. A., Ong, J. F. ve Karp, J. M. (2014). Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nature Biotechnology*, 32(3), 252–260. doi:10.1038/nbt.2816
- Aponte, P. M. ve Caicedo, A. (2017). Stemness in cancer: Stem cells, cancer stem cells, and their microenvironment. *Stem Cells International*, 2017. doi:10.1155/2017/5619472
- Aygün, İ., Kaya, M. ve Alhaji, R. (2020). Identifying side effects of commonly used drugs in the treatment of Covid 19. *Scientific Reports*, 10(1), 21508. doi:10.1038/s41598-020-78697-1
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
- Bari, E., Ferrarotti, I., Torre, M. L., Corsico, A. G. ve Perteghella, S. (2019). Mesenchymal stem/stromal cell secretome for lung regeneration: The long way through “pharmaceuticalization” for the best formulation. *Journal of Controlled Release*, 309(July), 11–24. doi:10.1016/j.jconrel.2019.07.022
- Basil, M. C., Katzen, J., Engler, A. E., Guo, M., Herriges, M. J., Kathiriya, J. J., ... Morrissey, E. E. (2020). The Cellular and Physiological Basis for Lung Repair and Regeneration: Past, Present, and Future. *Cell Stem Cell*, 26(4), 482–502. doi:10.1016/j.stem.2020.03.009
- Basiri, A., Pazhouhnia, Z., Beheshtizadeh, N., Hoseinpour, M., Saghazadeh, A. ve Rezaei, N. (2021). Regenerative Medicine in COVID-19 Treatment: Real Opportunities and Range of Promises. *Stem Cell Reviews and Reports*, 17(1), 163–175. doi:10.1007/s12015-020-09994-5
- Berebichez-Fridman, R. ve Montero-Olvera, P. R. (2018). Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells state-of-the-art review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 18(3), e264–e277. doi:10.18295/squmj.2018.18.03.002
- Berenson, J. R., Yellin, O., Blumenstein, B., Bojanower, D., Croopnick, J., Aboulafia, D., ... Spadaccini, C. (2011). Using a Powered Bone Marrow Biopsy System Results in Shorter Procedures, Causes Less Residual Pain to Adult Patients, and Yields Larger Specimens. *Diagnostic Pathology*, 6(1), 23. doi:10.1186/1746-1596-6-23
- Berkley, S. (2021). COVAX explained. GAVI. <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained> adresinden erişildi.
- Bernard, O., Jeny, F., Uzunhan, Y., Dondi, E., Terfous, R., Label, R., ... Dard, N. (2018). Mesenchymal stem cells reduce hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial cells by modulating HIF and ROS hypoxic signaling. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 314(3), L360–L371. doi:10.1152/ajplung.00153.2017
- Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J. S., ... Kutty, S. (2020). Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*, 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01648
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., ... tenOever, B. R. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036–1045.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
- Borges, R. C., Hohmann, M. S. ve Borghi, S. M. (2020). Dendritic cells in COVID-19 immunopathogenesis: insights for a possible role in determining disease outcome. <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1844195>, 40(1–2), 108–125. doi:10.1080/08830185.2020.1844195
- Brave, H. ve MacLoughlin, R. (2020). State of the Art Review of Cell Therapy in the Treatment of Lung Disease, and the Potential for Aerosol Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6435. doi:10.3390/ijms21176435
- Britannica, T. E. of E. (2021). Influenza pandemic of 1918–19.
- Burgess, R. (2013). Introduction to stem cells. *Stem Cells Handbook: Second Edition*, 1–27. doi:10.1007/978-1-4614-7696-2\_1
- Cai, S. X., Liu, A. R., Chen, S., He, H. L., Chen, Q. H., Xu, J. Y., ... Qiu, H. B. (2016). The orphan receptor tyrosine kinase ROR2 facilitates MSCs to repair lung injury in ARDS animal model. *Cell Transplantation*, 25(8), 1561–1574. doi:10.3727/096368915X689776

Cañete, P. F. ve Vinuesa, C. G. (2020). COVID-19 Makes B Cells Forget, but T Cells Remember. *Cell*, 183(1), 13–15. doi:10.1016/j.cell.2020.09.013

CanSinoBIO. (2021). CanSinoBIO. CanSino Biologics Inc. <http://www.cansinotech.com/html/1/179/180/651.html> adresinden erişildi.

Carneiro, D. C., Sousa, J. D. ve Monteiro-Cunha, J. P. (2021). The COVID-19 vaccine development: A pandemic paradigm. *Virus Research*, 301, 198454. doi:10.1016/j.virusres.2021.198454

Carreras-Planella, L., Monguió-Tortajada, M., Borràs, F. E. ve Franquesa, M. (2019). Immunomodulatory Effect of MSC on B Cells Is Independent of Secreted Extracellular Vesicles. *Frontiers in Immunology*, 10(JUN), 1–8. doi:10.3389/fimmu.2019.01288

CDC. (2021). Basics of COVID-19 | CDC. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html#:~:text=COVID-19 is a dangerous,other parts of the body.> adresinden erişildi.

Chambers, D. C., Enever, D., Ilic, N., Sparks, L., Whitelaw, K., Ayres, J., ... Hopkins, P. M. A. (2014). A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 19(7), 1013–1018. doi:10.1111/resp.12343

Chambers, E., Rounds, S. ve Lu, Q. (2018). Pulmonary endothelial cell apoptosis in emphysema and acute lung injury. *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*, 228, 63–86. doi:10.1007/978-3-319-68483-3\_4

Chen, X., Shi, C., Cao, H., Chen, L., Hou, J., Xiang, Z., ... Han, X. (2018). The hedgehog and Wnt/ $\beta$ -catenin system machinery mediate myofibroblast differentiation of LR-MSCs in pulmonary. *Cell Death and Disease*, 9(6). doi:10.1038/s41419-018-0692-9

Chen, Y., Shao, J. Z., Xiang, L. X., Dong, X. J. ve Zhang, G. R. (2008). Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 40(5), 815–820. doi:10.1016/j.biocel.2008.01.007

Chukwu, O. A. ve Nnogo, C. C. (2021). Surmounting inherent challenges in healthcare

service delivery for effective procurement and distribution of COVID-19 vaccines; A developing country context. *Health Policy and Technology*, 10(2), 100518. doi:10.1016/j.hlpt.2021.100518

ClinicalTrials.gov. (2021). Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of COVID-19. US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573270> adresinden erişildi.

ClinicalTrials, NCT04491240. (2020). Evaluation of Safety and Efficiency of Method of Exosome Inhalation in SARS-CoV-2 Associated Pneumonia. (COVID-19EXO). US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04491240?term=nct04276987&draw=2&rank=3> adresinden erişildi.

ClinicalTrials, NCT04535856. (2021). Therapeutic Study to Evaluate the Safety and Efficacy of DW-MSC in COVID-19 Patients (DW-MSC). US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04535856?draw=2> adresinden erişildi.

CO, O., NE, S., PW, B., HS, P., K, L., A, G., ... JR, B. (2021). Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. *The Journal of clinical investigation*, 131(7). doi:10.1172/JCI145516

Codinach, M., Blanco, M., Ortega, I., Lloret, M., Reales, L., Coca, M. I., ... Garcia-López, J. (2016). Design and validation of a consistent and reproducible manufacture process for the production of clinical-grade bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 18(9), 1197–1208. doi:10.1016/j.jcyt.2016.05.012

Coelho, A., Alvites, R. D., Branquinho, M. V., Guerreiro, S. G. ve Maurício, A. C. (2020). Mesenchymal Stem Cells (MSCs) as a Potential Therapeutic Strategy in COVID-19 Patients: Literature Research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(November), 1–13. doi:10.3389/fcell.2020.602647

Corcione, A., Benvenuto, F., Ferretti, E., Giunti, D., Cappiello, V., Cazzanti, F., ... Uccelli, A. (2006). Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 107(1), 367–372. doi:10.1182/blood-2005-07-2657

- Coronavirus: Outcry after Trump suggests injecting disinfectant as treatment - BBC News. (y.y.).
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-94 HIGHLIGHTS. (2020).
- Cui, J., Li, F. ve Shi, Z.-L. (2018). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* 2018 17:3, 17(3), 181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
- Dassarma, B., Tripathy, S. ve Matsabisa, M. (2021). Emergence of ancient convalescent plasma (CP) therapy: To manage COVID-19 pandemic. *Transfusion Clinique et Biologique*, 28(1), 123-127. doi:10.1016/J.TRACLI.2020.11.004
- de Miguel-Beriain, I. (2015). The ethics of stem cells revisited. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 82, 176-180. doi:10.1016/j.addr.2014.11.011
- De Oliveira, H. G., Cruz, F. F., Antunes, M. A., De Macedo Neto, A. V., Oliveira, G. A., Svartman, F. M., ... Rocco, P. R. M. (2017). Combined bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy and one-way endobronchial valve placement in patients with pulmonary emphysema: A phase I clinical trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(3), 962-969. doi:10.1002/sctm.16-0315
- De Santis, M. M., Bölükbas, D. A., Lindstedt, S. ve Wagner, D. E. (2018). How to build a lung: Latest advances and emerging themes in lung bioengineering. *European Respiratory Journal*, 52(1). doi:10.1183/13993003.01355-2016
- DeWitte, S. N. (2014). Mortality Risk and Survival in the Aftermath of the Medieval Black Death. *PLoS ONE*, 9(5), e96513. doi:10.1371/journal.pone.0096513
- Di Rocco, G., Baldari, S. ve Toietta, G. (2016). Towards Therapeutic Delivery of Extracellular Vesicles: Strategies for In Vivo Tracking and Biodistribution Analysis. *Stem Cells International*, 2016. doi:10.1155/2016/5029619
- Ding, D. C., Shyu, W. C. ve Lin, S. Z. (2011). Mesenchymal stem cells. *Cell Transplantation*, 20(1), 5-14. doi:10.3727/096368910X
- Drela, K., Stanaszek, L., Nowakowski, A., Kuczynska, Z. ve Lukomska, B. (2019). Experimental Strategies of Mesenchymal Stem Cell Propagation: Adverse Events and Potential Risk of Functional Changes. *Stem Cells International*, 2019, 1-10. doi:10.1155/2019/7012692
- Durand, N., Mallea, J. ve Zubair, A. C. (2020). Insights into the use of mesenchymal stem cells in COVID-19 mediated acute respiratory failure. *npj Regenerative Medicine*, 5(1). doi:10.1038/s41536-020-00105-z
- Dzierzak, E. ve Bigas, A. (2018). Blood Development: Hematopoietic Stem Cell Dependence and Independence. *Cell Stem Cell*, 22(5), 639-651. doi:10.1016/j.stem.2018.04.015
- Eggenhofer, E. ve Hoogduijn, M. J. (2012). Mesenchymal stem cell-educated macrophages, 1-5.
- El-Hashash, A. H. K. (2020). Mesenchymal stem cells in regenerative medicine and diseases: Hope for better human health. *Mesenchymal Stem Cells in Human Health and Diseases*. Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-12-819713-4.00001-3
- FDA. (2021). Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. FDA. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-applications-inds-cber-regulated-products/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> adresinden erişildi.
- Feng, Z., Diao, B., Wang, R., Wang, G., Wang, C., Tan, Y., ... Chen, Y. (2020). The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Splens and Lymph Nodes, 2, 1-18. doi:10.1101/2020.03.27.20045427
- Forman, R., Shah, S., Jeurissen, P., Jit, M. ve Mossialos, E. (2021). COVID-19 vaccine challenges: What have we learned so far and what remains to be done? *Health Policy*, 125(5), 553-567. doi:10.1016/j.healthpol.2021.03.013
- Foronjy, R. F. ve Majka, S. M. (2012). The Potential for Resident Lung Mesenchymal Stem Cells to Promote Functional Tissue Regeneration: Understanding Microenvironmental Cues. *Cells*, 1(4), 874-885. doi:10.3390/cells1040874
- Fu, Y., Karbaat, L., Wu, L., Leijten, J., Both, S. K. ve Karperien, M. (2017). Trophic Effects of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 23(6), 515-528. doi:10.1089/ten.teb.2016.0365
- Gao, F., Chiu, S. M., Motan, D. A. L., Zhang, Z., Chen, L., Ji, H. L., ... Lian, Q. (2016). Mesenchymal

stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death and Disease*, 7(1). doi:10.1038/cddis.2015.327

Geiger, S., Hirsch, D. ve Hermann, F. G. (2017). Cell therapy for lung disease. *European Respiratory Review*, 26(144). doi:10.1183/16000617.0044-2017

Gentile, P., Sterodimas, A., Pizzicannella, J., Calabrese, C. ve Garcovich, S. (2020). Research progress on Mesenchymal Stem Cells (MSCs), adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs), drugs, and vaccines in inhibiting COVID-19 disease. *Aging and Disease*, 11(5), 1191–1201. doi:10.14336/AD.2020.0711

Golchin, A., Seyedjafari, E. ve Ardeshiryajimi, A. (2020). Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Reviews and Reports*, 16(3), 427–433. doi:10.1007/s12015-020-09973-w

Gómez-rial, J., Rivero-calle, I. ve Salas, A. (2020). Role of Monocytes / Macrophages in Covid-19 Pathogenesis : Implications for Therapy.

Gonzalez-Rey, E., Anderson, P., Gonzalez, M. A., Rico, L., Buscher, D. ve Delgado, M. (2009). Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut*, 58(7), 929–939. doi:10.1136/gut.2008.168534

Griffin, M. D., Elliman, S. J., Cahill, E., English, K., Ceredig, R. ve Ritter, T. (2013). Concise review: Adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: How well are we joining the dots? *Stem Cells*, 31(10), 2033–2041. doi:10.1002/stem.1452

Gumel, A. B., Iboi, E. A., Ngonghala, C. N. ve Elbasha, E. H. (2021). A primer on using mathematics to understand COVID-19 dynamics: Modeling, analysis and simulations. *Infectious Disease Modelling*, 6(August 2020), 148–168. doi:10.1016/j.idm.2020.11.005

Gupta, N., Su, X., Popov, B., Lee, J. W., Serikov, V. ve Matthay, M. A. (2007). Intrapulmonary Delivery of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Improves Survival and Attenuates Endotoxin-Induced Acute Lung Injury in Mice. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1855–1863. doi:10.4049/jimmunol.179.3.1855

Harrell, C. R., Sadikot, R., Pascual, J., Fellabaum, C., Jankovic, M. G., Jovicic, N., ... Volarevic, V. (2019).

Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Lung Diseases: Current Understanding and Future Perspectives. *Stem Cells International*, 2019. doi:10.1155/2019/4236973

Hashemian, S. M. R., Aliannejad, R., Zarrabi, M., Soleimani, M., Vosough, M., Hosseini, S. E., ... Baharvand, H. (2021). Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. *Stem Cell Research and Therapy*, 12(1), 1–12. doi:10.1186/s13287-021-02165-4

Herberts, C. A., Kwa, M. S. G. ve Hermsen, H. P. H. (2011). Risk factors in the development of stem cell therapy. *Journal of Translational Medicine*, 9, 1–14. doi:10.1186/1479-5876-9-29

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

Horak, J., Nalos, L., Martinkova, V., Tegl, V., Vistejnova, L., Kuncova, J., ... Matejovic, M. (2020). Evaluation of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Sepsis: A Randomized Controlled Porcine Study. *Frontiers in Immunology*, 11(February), 1–13. doi:10.3389/fimmu.2020.00126

Hosseini, S. A., Zahedipour, F., Mirzaei, H. ve Kazemi Oskuee, R. (2021). Potential SARS-CoV-2 vaccines: Concept, progress, and challenges. *International Immunopharmacology*, 97(March), 107622. doi:10.1016/j.intimp.2021.107622

Hu, B., Guo, H., Zhou, P. ve Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141–154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Huremović, D. (2019). Brief History of Pandemics (Pandemics Throughout History). *Psychiatry of Pandemics*, 7–35. doi:10.1007/978-3-030-15346-5\_2

Irmak, D. K., Darıcı, H., Karaöz, E., Irmak, D. K., Darıcı, H. ve Karaöz, E. (2020). Stem Cell Based

Therapy Option in COVID-19: Is It Really Promising? *Aging and disease*, 11(5), 1174–1191. doi:10.14336/AD.2020.0608

Iyer, S. S. ve Rojas, M. (2008). Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel. *Expert Opin Biol Ther*, 8(5), 569–582.

Jeyaraman, M., Somasundaram, R., Anudeep, T. C., Ajay, S. S., Vinodh, K. V., Jain, R. ve Khanna, M. (2020). Mesenchymal Stem Cells (MSCs) as a Novel Therapeutic Option for nCOVID-19—A Review. *Open Journal of Regenerative Medicine*, 09(02), 20–35. doi:10.4236/ojrm.2020.92004

Jhaveri, R. (2021). The Next Set of COVID-19 Vaccines: Leveraging New Development Platforms to Increase Access for More People Around the World. *Clinical Therapeutics*, 43(4), 702–710. doi:10.1016/j.clinthera.2021.03.007

Jimenez-Puerta, G. J., Marchal, J. A., López-Ruiz, E. ve Gálvez-Martín, P. (2020). Role of Mesenchymal Stromal Cells as Therapeutic Agents: Potential Mechanisms of Action and Implications in Their Clinical Use. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 445. doi:10.3390/jcm9020445

Johnston, R. B. (1988). Monocytes and Macrophages. *New England Journal of Medicine*, 318(12), 747–752. doi:10.1056/NEJM198803243181205

Jouan, Y., Guillon, A., Gonzalez, L., Perez, Y., Ehrmann, S., Ferreira, M., ... Paget, C. (2020). Functional alteration of innate T cells in critically ill Covid-19 patients. medRxiv, 2020.05.03.20089300. doi:10.1101/2020.05.03.20089300

Joyce, N., Annett, G., Wirthlin, L., Olson, S., Bauer, G. ve Nolte, J. A. (2010). Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease. <http://dx.doi.org/10.2217/rme.10.72>, 5(6), 933–946. doi:10.2217/RME.10.72

Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S. ve Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*, 104(3), 246–251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022

Kennelly, H., Mahon, B. P. ve English, K. (2016). Human mesenchymal stromal cells exert HGF dependent cytoprotective effects in a human relevant pre-clinical model of COPD. *Scientific Reports*, 6(April), 1–11. doi:10.1038/srep38207

Khatri, M., Richardson, L. A. ve Meulia, T. (2018). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. *Stem Cell Research and Therapy*, 9(1), 1–13. doi:10.1186/s13287-018-0774-8

Khuroo, M. S., Khuroo, M., Khuroo, M. S., Sofi, A. A. ve Khuroo, N. S. (2020). COVID-19 Vaccines: A Race Against Time in the Middle of Death and Devastation! *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 10(6), 610–621. doi:10.1016/J.JCEH.2020.06.003

Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N. ve Chang, H. (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914–921.e10. doi:10.1016/j.cell.2020.04.011

Kim, H. J. ve Park, J.-S. (2017). Usage of Human Mesenchymal Stem Cells in Cell-based Therapy: Advantages and Disadvantages. *Development & Reproduction*, 21(1), 1–10. doi:10.12717/dr.2017.21.1.001

Kindhauser, M. K., Allen, T., Frank, V., Santhana, S. ve Dye, C. (2016). Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus, (February), 675–686.

Klimczak, A. (2020). Perspectives on mesenchymal stem/progenitor cells and their derivatives as potential therapies for lung damage caused by COVID-19. *World Journal of Stem Cells*, 12(9), 1013–1022. doi:10.4252/wjsc.v12.i9.1013

Kotton, D. N. ve Morrissey, E. E. (2014). Lung regeneration: Mechanisms, applications and emerging stem cell populations. *Nature Medicine*, 20(8), 822–832. doi:10.1038/nm.3642

Krasnodembskaya, A., Song, Y., Fang, X., Gupta, N., Serikov, V., Lee, J. W. ve Matthay, M. A. (2010). Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*, 28(12), 2229–2238. doi:10.1002/stem.544

Kumar, R., Yeni, C. M., Utami, N. A., Masand, R., Asrani, R. K., Patel, S. K., ... Dhama, K. (2021). SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pregnancy-related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies—a narrative review. *Journal of Infection and Public Health*, 14(7), 863–875. doi:10.1016/j.jiph.2021.04.005

- Kumar, B. V., Connors, T. J. ve Farber, D. L. (2018). Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*, 48(2), 202-213. doi:10.1016/j.immuni.2018.01.007
- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J. ve Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- Lambrecht, B. N., Prins, J.-;B. ve Hoogsteden, H. C. (2001). Lung dendritic cells and host immunity to infection. *European Respiratory Journal*, 18(4).
- Lanzoni, G., Linetsky, E., Correa, D., Messinger Cayetano, S., Alvarez, R. A., Kouroupis, D., ... Ricordi, C. (2021). Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 10(5), 660-673. doi:10.1002/sctm.20-0472
- Laroye, C., Lemarié, J., Boufenzler, A., Labroca, P., Cunat, L., Alauzet, C., ... Gibot, S. (2018). Clinical-grade mesenchymal stem cells derived from umbilical cord improve septic shock in pigs. *Intensive Care Medicine Experimental*, 6(1), 24. doi:10.1186/s40635-018-0194-1
- Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., Yip, C. C. Y., Fan, R. Y. Y., Huang, Y., Wang, M., ... Yuen, K.-Y. (2012). Isolation and Characterization of a Novel Betacoronavirus Subgroup A Coronavirus, Rabbit Coronavirus HKU14, from Domestic Rabbits. *Journal of Virology*, 86(10), 5481-5496. doi:10.1128/jvi.06927-11
- Lee, K. H., Tseng, W. C., Yang, C. Y. ve Tarng, D. C. (2019). The Anti-Inflammatory, Anti-Oxidative, and Anti-Apoptotic Benefits of Stem Cells in Acute Ischemic Kidney Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14). doi:10.3390/ijms20143529
- Lee, S. H., Kwon, J. ye, Kim, S.-Y., Jung, K. ve Cho, M.-L. (2017). Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis. *Scientific Reports*, 7(1), 10133. doi:10.1038/s41598-017-09767-0
- Leng, Z., Zhu, R., Hou, W., Feng, Y., Yang, Y., Han, Q., ... Zhao, R. C. (2020). Transplantation of ACE2-Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. *Aging and Disease*, 11(2), 216-228. doi:10.14336/AD.2020.0228
- Levy, O., Kuai, R., Siren, E. M. J., Bhare, D., Milton, Y., Nissar, N., ... Karp, J. M. (2020). Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Science Advances*, 6(30), 1-19. doi:10.1126/sciadv.aba6884
- Li, T., Zhang, T., Gu, Y., Li, S. ve Xia, N. (2021). Current progress and challenges in the design and development of a successful COVID-19 vaccine. *Fundamental Research*, 1(2), 139-150. doi:10.1016/j.fmre.2021.01.011
- Liang, B., Chen, J., Li, T., Wu, H., Yang, W., Li, Y., ... Hu, M. (2020). Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine*, 99(31), e21429. doi:10.1097/MD.00000000000021429
- Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., ... Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 55(December 2019). doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Liu, X. B., Chen, H., Chen, H. Q., Zhu, M. F., Hu, X. Y., Wang, Y. P., ... Wang, J. A. (2012). Angiopoietin-1 preconditioning enhances survival and functional recovery of mesenchymal stem cell transplantation. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 13(8), 616-623. doi:10.1631/jzus.B1201004
- Ludwig, S. ve Zarbock, A. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesthesia and Analgesia*, 131(1), 93-96. doi:10.1213/ANE.0000000000004845
- Lukomska, B., Stanaszek, L., Zuba-Surma, E., Legosz, P., Sarzynska, S. ve Drela, K. (2019). Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Stem Cells International*, 2019. doi:10.1155/2019/9628536
- Mahajan, A. ve Bhattacharyya, S. (2021). A brief review on potential application of mesenchymal stem cell and secretome in combating mortality

and morbidity in COVID-19 patients. *Biomedical Journal*, 44(1), 63–73. doi:10.1016/j.bj.2020.09.003

Marco Galaverni, Gianfranco Bologna, R. D. (2020). DOĞANIN YOK OLUŞU VE PANDEMİLERİN YÜKSELİŞİ. WWF INTERNATIONAL. [https://wwftr.awsassets.panda.org/downloads/daann\\_yok\\_oluu\\_ve\\_pandemilerin\\_yukselii\\_25\\_04\\_20.pdf?9920/Doganin-Yok-Olusu-ve\\_adresinden\\_erisildi](https://wwftr.awsassets.panda.org/downloads/daann_yok_oluu_ve_pandemilerin_yukselii_25_04_20.pdf?9920/Doganin-Yok-Olusu-ve_adresinden_erisildi).

Martonosi, S. E., Behzad, B. ve Cummings, K. (2021). Pricing the COVID-19 vaccine: A mathematical approach. *Omega*, 103, 102451. doi:10.1016/J.OMEGA.2021.102451

Mauri, C. ve Bosma, A. (2012). Immune regulatory function of B cells. *Annual Review of Immunology*, 30, 221–241. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074934

McIntyre, L. A., Moher, D., Fergusson, D. A., Sullivan, K. J., Mei, S. H. J., Lalu, M., ... Stewart, D. J. (2016). Efficacy of mesenchymal stromal cell therapy for acute lung injury in preclinical animal models: A systematic review. *PLoS ONE*, 11(1), 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0147170

Mei, S. H. J., Haitsma, J. J., Dos Santos, C. C., Deng, Y., Lai, P. F. H., Slutsky, A. S., ... Stewart, D. J. (2010). Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(8), 1047–1057. doi:10.1164/rccm.201001-0010OC

Mias, C., Trouche, E., Seguelas, M.-H., Calcagno, F., Dignat-George, F., Sabatier, F., ... Cussac, D. (2008). Ex Vivo Pretreatment with Melatonin Improves Survival, Proangiogenic/Mitogenic Activity, and Efficiency of Mesenchymal Stem Cells Injected into Ischemic Kidney. *Stem Cells*, 26(7), 1749–1757. doi:10.1634/stemcells.2007-1000

Moll, G., Ankrum, J. A., Kamhieh-Milz, J., Bieback, K., Ringdén, O., Volk, H. D., ... Reinke, P. (2019). Intravascular Mesenchymal Stromal/Stem Cell Therapy Product Diversification: Time for New Clinical Guidelines. *Trends in Molecular Medicine*, 25(2), 149–163. doi:10.1016/j.molmed.2018.12.006

Moll, G., Hoogduijn, M. J. ve Ankrum, J. A. (2020). Editorial: Safety, Efficacy and Mechanisms of Action of Mesenchymal Stem Cell Therapies.

*Frontiers in Immunology*, 11(February), 1–4. doi:10.3389/fimmu.2020.00243

Monto, A. S., Cowling, B. J. ve Peiris, J. S. M. (2014). Coronaviruses. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, 199–223. doi:10.1007/978-1-4899-7448-8\_10

Mundra, V., Gerling, I. C. ve Mahato, R. I. (2013). Mesenchymal stem cell-based therapy. *Molecular Pharmaceutics*, 10(1), 77–89. doi:10.1021/mp3005148

Munitz, A., Yechezkel, M., Dickstein, Y., Yamin, D. ve Gerlic, M. (2021). BNT162b2 vaccination effectively prevents the rapid rise of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in high-risk populations in Israel. *Cell Reports Medicine*, 2(5), 100264. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100264

Muraca, M., Pessina, A., Pozzobon, M., Dominici, M., Galderisi, U., Lazzari, L., ... Baraldi, E. (2020). Mesenchymal stromal cells and their secreted extracellular vesicles as therapeutic tools for COVID-19 pneumonia? *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 325, 135–140. doi:10.1016/j.jconrel.2020.06.036

Musiał-Wysocka, A., Kot, M. ve Majka, M. (2019). The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies. *Cell Transplantation*, 28(7), 801–812. doi:10.1177/0963689719837897

Nagoba, B., Gavkare, A., Jamadar, N., Mumbre, S. ve Selkar, S. (2020). Positive aspects, negative aspects and limitations of plasma therapy with special reference to COVID-19. *Journal of Infection and Public Health*, 13(12), 1818–1822. doi:10.1016/j.jiph.2020.08.011

Newman, R. E., Yoo, D., LeRoux, M. A. ve Danilkovitch-Miagkova, A. (2009). Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflammation and Allergy - Drug Targets*, 8(2), 110–123. doi:10.2174/187152809788462635

NIH. (2020). A Pilot Clinical Study on Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia, NCT04276987. Shanghai, China. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04276987?id=NCT04276987&draw=2&rank=1> adresinden erişildi.

Noreen, S., Maqbool, I. ve Madni, A. (2021). Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and

future projection during COVID-19 pandemic. *European Journal of Pharmacology*, 894, 173854. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173854

Noronha, N. D. C., Mizukami, A., Caliári-Oliveira, C., Cominal, J. G., Rocha, J. L. M., Covas, D. T., ... Malmegrim, K. C. R. (2019). Correction to: Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies (*Stem Cell Research and Therapy* (2019) 10 (131) DOI: 10.1186/s13287-019-1224-y). *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1), 1–21. doi:10.1186/s13287-019-1259-0

Patel, D. M., Shah, J. ve Srivastava, A. S. (2013). Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Stem Cells International*, 2013. doi:10.1155/2013/496218

Pavel, S. T. I., Yetiskin, H., Uygut, M. A., Aslan, A. F., Aydın, G., İnan, Ö., ... Ozdarendeli, A. (2021). Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2. *Vaccines*, 9(11), 1266. doi:10.3390/vaccines9111266

Pedersen, S. F. ve Ho, Y. C. (2020). SARS-CoV-2: A storm is raging. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2202–2205. doi:10.1172/JCI137647

Pellegrini, G., Ardigò, D., Milazzo, G., Iotti, G., Guatelli, P., Pelosi, D. ve De Luca, M. (2018). Navigating Market Authorization: The Path Holoclar Took to Become the First Stem Cell Product Approved in the European Union. *Stem Cells Translational Medicine*, 7(1), 146–154. doi:10.1002/sctm.17-0003

Philip Ball, A. M. (2020). The epic battle against coronavirus misinformation and conspiracy theories. *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01452-z> adresinden erişildi.

Pistoia, V. (1997). Production of cytokines by human B cells in health and disease. *Immunology Today*, 18(7), 343–350. doi:10.1016/S0167-5699(97)01080-3

Pittenger, M. F., Discher, D. E., Péault, B. M., Phinney, D. G., Hare, J. M. ve Caplan, A. I. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine*, 4(1). doi:10.1038/s41536-019-0083-6

PubMed. (2021a). COVID-19 treatment. US National Library of Medicine.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=COVID-19+treatment> adresinden erişildi.

PubMed. (2021b). mesenchymal stem cell and COVID-19. US National Library of Medicine. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=mesenchymal+stem+cell+and+COVID-19&filter=pubt.journalarticle> adresinden erişildi.

Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. doi:10.1093/CID/CIAA248

Rajarshi, K., Chatterjee, A. ve Ray, S. (2020). Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnology Reports*, 26, e00467. doi:10.1016/j.btre.2020.e00467

Rasmusson, I., Le Blanc, K., Sundberg, B. ve Ringdén, O. (2007). Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells. *Scandinavian Journal of Immunology*, 65(4), 336–343. doi:10.1111/j.1365-3083.2007.01905.x

Rogers, C. J., Harman, R. J., Bunnell, B. A., Schreiber, M. A., Xiang, C., Wang, F. S., ... Mineev, B. R. (2020). Rationale for the clinical use of adipose-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1–20. doi:10.1186/s12967-020-02380-2

Rohban, R. ve Pieber, T. R. (2017). Mesenchymal stem and progenitor cells in regeneration: Tissue specificity and regenerative potential. *Stem Cells International*, 2017. doi:10.1155/2017/5173732

Rojas, M., Xu, J., Woods, C. R., Mora, A. L., Spears, W., Roman, J. ve Brigham, K. L. (2005). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 33(2), 145–152. doi:10.1165/rcmb.2004-0330OC

Rothan, H. A. ve Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433

Rubio, D., Garcia-Castro, J., Martín, M. C., de la Fuente, R., Cigudosa, J. C., Lloyd, A. C. ve Bernad, A. (2005). Spontaneous Human Adult Stem Cell Transformation. *Cancer Research*, 65(8), 3035–3039. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-4194



- Sadeghi, S., Soudi, S., Shafiee, A. ve Hashemi, S. M. (2020). Mesenchymal stem cell therapies for COVID-19: Current status and mechanism of action. *Life Sciences*, 262, 118493. doi:10.1016/j.lfs.2020.118493
- Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A. ve Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(21), 1-8. doi:10.1073/pnas.2003138117
- Shariare, M. H., Parvez, M. A. K., Karikas, G. A. ve Kazi, M. (2021). The growing complexity of COVID-19 drug and vaccine candidates: challenges and critical transitions. *Journal of Infection and Public Health*, 14(2), 214-220. doi:10.1016/j.jiph.2020.12.009
- Sharma, D. ve Zhao, F. (2021). Updates on clinical trials evaluating the regenerative potential of allogenic mesenchymal stem cells in COVID-19. *npj Regenerative Medicine*, 6(1). doi:10.1038/s41536-021-00147-x
- Shi, L., Huang, H., Lu, X., Yan, X., Jiang, X., Xu, R., ... Wang, F. S. (2021). Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). doi:10.1038/s41392-021-00488-5
- Shi, Y., Su, J., Roberts, A. I., Shou, P., Rabson, A. B. ve Ren, G. (2012). How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends in Immunology*, 33(3), 136-143. doi:10.1016/j.it.2011.11.004
- Sinclair, K., Yerkovich, S. T. ve Chambers, D. C. (2013). Mesenchymal stem cells and the lung. *Respirology*, 18(3), 397-411. doi:10.1111/RESP.12050
- Song, L., Guan, X. J., Chen, X., Cui, Z. L., Han, F. F., Guo, X. J. ve Xu, W. G. (2014). Mesenchymal stem cells reduce cigarette smoke-induced inflammation and airflow obstruction in rats via TGF- $\beta$ 1 signaling. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(5), 582-590. doi:10.3109/15412555.2014.898032
- Song, P., Li, W., Xie, J., Hou, Y. ve You, C. (2020). Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta*, 509, 280-287. doi:10.1016/j.cca.2020.06.017
- Spaggiari, G. M., Capobianco, A., Becchetti, S., Mingari, M. C. ve Moretta, L. (2006). Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood*, 107(4), 1484-1490. doi:10.1182/blood-2005-07-2775
- SPUTNIK. (2021). GENERAL INFORMATION SPUTNIK V. SPUTNIK. <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/> adresinden erişildi.
- Squillaro, T., Peluso, G. ve Galderisi, U. (2016). Clinical trials with mesenchymal stem cells: An update. *Cell Transplantation*, 25(5), 829-848. doi:10.3727/096368915X689622
- Strioga, M., Viswanathan, S., Darinskas, A., Slaby, O. ve Michalek, J. (2012). Same or Not the Same? Comparison of Adipose Tissue-Derived Versus Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem and Stromal Cells. *Stem Cells and Development*, 21(14), 2724-2752. doi:10.1089/scd.2011.0722
- Thannickal, V. J., Toews, G. B., White, E. S., Lynch, J. P. ve Martinez, F. J. (2004). Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annual Review of Medicine*, 55, 395-417. doi:10.1146/annurev.med.55.091902.103810
- Thanunchai, M., Hongeng, S. ve Thitithanyanont, A. (2015). Mesenchymal Stromal cells and viral infection. *Stem Cells International*, 2015. doi:10.1155/2015/860950
- Trinchieri, G. (1989). *Biology of Natural Killer Cells*. *Advances in Immunology* içinde (C. 47, ss. 187-376). Elsevier. doi:10.1016/S0065-2776(08)60664-1
- Tuan, R. S., Boland, G. ve Tuli, R. (2002). Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther* 2003 5:1, 5(1), 1-14. doi:10.1186/AR614
- UN United Nations. (2019). *World Population Prospects - Population Division - United Nations*. United Nations. <https://population.un.org/wpp/> adresinden erişildi.
- van Eeden, C., Khan, L., Osman, M. S. ve Tervaert, J. W. C. (2020). Natural killer cell dysfunction and its role in covid-19. *International Journal of*

Molecular Sciences, 21(17), 1–17.  
doi:10.3390/ijms21176351

Verfaillie, C. M. (2002). Adult stem cells: Assessing the case for pluripotency. *Trends in Cell Biology*, 12(11), 502–508. doi:10.1016/S0962-8924(02)02386-3

Volarevic, V., Markovic, B. S., Gazdic, M., Volarevic, A., Jovicic, N., Arsenijevic, N., ... Stojkovic, M. (2018). Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. *International Journal of Medical Sciences*, 15(1), 36–45. doi:10.7150/ijms.21666

Vx, M., John, A., Koshy, S., Ranjan, R., Anudeep, T. C., Jain, R., ... Reddy, P. H. (2021). Fostering mesenchymal stem cell therapy to halt cytokine storm in COVID-19. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1867(2), 166014. doi:10.1016/j.bbdis.2020.166014

Wada, N., Gronthos, S. ve Bartold, P. M. (2013). Immunomodulatory effects of stem cells. *Periodontology 2000*, 63(1), 198–216. doi:10.1111/prd.12024

Wang, M., Yang, Y., Yang, D., Luo, F., Liang, W., Guo, S. ve Xu, J. (2009). The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Immunology*, 126(2), 220–232. doi:10.1111/j.1365-2567.2008.02891.x

Weiss, A. R. R. ve Dahlke, M. H. (2019). Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Frontiers in Immunology*, 10(JUN), 1–10. doi:10.3389/fimmu.2019.01191

Wentzell, E. ve Racila, A. M. (2021). The social experience of participation in a COVID-19 vaccine trial: Subjects' motivations, others' concerns, and insights for vaccine promotion. *Vaccine*, 39(17), 2445–2451. doi:10.1016/J.VACCINE.2021.03.036

WHO. (2021a). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> adresinden erişildi.

WHO. (2021b). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> adresinden erişildi.

WHO. (2021c). COVID-19 vaccine tracker and landscape. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/draft->

landscape-of-covid-19-candidate-vaccines adresinden erişildi.

Worldometer. (2021). COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC CORONAVIRUS CASES. Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> adresinden erişildi.

Wouters, O. J., Shadlen, K. C., Salcher-Konrad, M., Pollard, A. J., Larson, H. J., Teerawattananon, Y. ve Jit, M. (2021). Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *The Lancet*, 397(10278), 1023–1034. doi:10.1016/S0140-6736(21)00306-8

Wu, D., Wu, T., Liu, Q. ve Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 44–48. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004

Xiao, K., Hou, F., Huang, X., Li, B., Qian, Z. R. ve Xie, L. (2020). Mesenchymal stem cells: Current clinical progress in ARDS and COVID-19. *Stem Cell Research and Therapy*, 11(1), 1–7. doi:10.1186/s13287-020-01804-6

Yadav, P., Vats, R., Bano, A. ve Bhardwaj, R. (2020). Mesenchymal stem cell immunomodulation and regeneration therapeutics as an ameliorative approach for COVID-19 pandemics. *Life Sciences*, 263(August), 118588. doi:10.1016/j.lfs.2020.118588

Yan, L., Zheng, D. ve Xu, R.-H. (2018). Critical Role of Tumor Necrosis Factor Signaling in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, 9(JUL), 1658. doi:10.3389/FIMMU.2018.01658

Yao, D., Ye, H., Huo, Z., Wu, L. ve Wei, S. (2020). Mesenchymal stem cell research progress for the treatment of COVID-19: <https://doi.org/10.1177/0300060520955063>, 48(9). doi:10.1177/0300060520955063

Zengin, R., Beyaz, O., Koc, E. S., Akinci, I. O., Kocagoz, S., Sagcan, G., ... Cuhadaroglu, C. (2020). Mesenchymal stem cell treatment in a critically ill COVID-19 patient: a case report. *Stem Cell Investigation*, 7, 17–17. doi:10.21037/sci-2020-024

Zhang, Y., Ding, J., Ren, S., Wang, W., Yang, Y., Li, S., ... Zhou, C. (2020). Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment

for patients with COVID-19 pneumonia. *Stem Cell Research and Therapy*, 11(1), 4–9. doi:10.1186/s13287-020-01725-4

Zhao, Q., Ren, H. ve Han, Z. (2016). Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *Journal of Cellular Immunotherapy*, 2(1), 3–20. doi:10.1016/j.jocit.2014.12.001

Zhao, Y. X., Chen, S. R., Su, P. P., Huang, F. H., Shi, Y. C., Shi, Q. Y. ve Lin, S. (2019). Using Mesenchymal Stem Cells to Treat Female Infertility: An Update on Female Reproductive Diseases. *Stem Cells International*, 2019. doi:10.1155/2019/9071720

Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., ... Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology*, 17(5), 533–535. doi:10.1038/s41423-020-0402-2

Zhou, R., To, K. K. W., Wong, Y. C., Liu, L., Zhou, B., Li, X., ... Chen, Z. (2020). Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*, 53(4), 864-877.e5. doi:10.1016/j.immuni.2020.07.026

Zhu, Y., Geng, S., Li, Q. ve Jiang, H. (2020). Transplantation of Mesenchymal Stem Cells: A Potential Adjuvant Therapy for COVID-19. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(November), 1–9. doi:10.3389/fbioe.2020.557652