



Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Kök Hücre; Tanımı ve Genel Özellikleri, Kullanım Alanları, Tarihi, Yüzey Belirteçleri

Stem cells; Definition and General Properties, Usage Areas,
History, Surface Markers

Murat Avcı 

Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Stem cells, which have a history of more than a century, continue to be the subject of research for the treatment of many diseases today. Stem cells, which are also the focus of attention in regenerative medicine; It has long-term divisibility, self-renewal and differentiation properties. There are two different types of division in stem cells: symmetrical and asymmetrical cell division. Stem cells are cells that can divide for a long time, unlike normal cells, because they can complete their telomeres. The diversity of surface markers used for the detection of stem cells and the existence of common markers are valid for tissue-specific cancer stem cells. The purpose of this compilation study; the aim is to gather information about the definition and general characteristics of stem cells, their areas of use, history and surface markers under the main headings and make them available to researchers.

Keywords: Stem cell, Stem cell general properties, Stem cell usage areas, Stem cell history, Stem cell surface markers

ÖZET

Yüzyıllı aşkın geçmişi olan kök hücreler, günümüzde birçok hastalığın tedavisi için araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Rejeneratif tıbbın da ilgi odağı olan kök hücreler; uzun süre bölünebilme, kendini yenileme ve farklılaşma özelliklerine sahiptir. Kök hücrelerde simetrik ve asimetric hücre bölünmesi olmak üzere iki farklı bölünme şekli görülmektedir. Kök hücreler telomerlerini tamamlayabildiği için normal hücrelerden farklı olarak uzun süre bölünebilen hücrelerdir. Kök hücrelerin tespiti için kullanılan yüzey belirteçlerin çeşitliliği ve ortak belirteçlerin varlığı, dokuya özgü kanser kök hücreler içinde geçerlidir. Bu derleme çalışmasındaki amaç; kök hücrelerin tanımı ve genel özellikleri, kullanım alanları, tarihi ve yüzey belirteçleri hakkındaki bilgileri ana başlıklar altında bir araya getirmek ve araştırmacıların kullanımına sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Kök hücre, Kök hücre genel özellikleri, Kök hücre kullanım alanları, Kök hücre tarihçesi, Kök hücre yüzey belirteçleri

Giriş

Klinik uygulamalarda önemli bir yere sahip olan kök hücreler, yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde umut veren bir hücre kaynağı olmaktadır¹. Yapılan çalışmalarda farklılaşmasını tamamlamış yetişkin dokulardan elde edilen hücrelerin, yeniden programlanma sonucunda embriyonik özellik taşıyan bazı tip kök hücrelere dönüşebildikleri gösterilmiştir². Bu durum, şimdilik tedavisi olmayan birçok hastalığın tedavisinde kök hücrelerin kullanılabilceği fikrinin oluşmasını sağlamıştır³. Son zamanlarda rejeneratif tıp alanında yapılan araştırmalar hücre ve hücre kaynaklı tedaviler üzerine yoğunlaşmış ve bu çalışmaların temelini özellikle kök hücreler oluşturmuştur⁴.

Çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılan veya araştırma konusu olan kök hücreler ile ilgili bilimsel veri miktarı, yapılan çalışmalar sonucunda artmaya devam etmektedir. Bu derleme çalışmasındaki asıl amaç; kök hücrelerin tanımı ve genel özellikleri, kullanım alanları, tarihi ve yüzey belirteçleri hakkındaki bilgileri ana başlıklar altında bir araya getirmek ve araştırmacıların kullanımına sunmaktır. Bu amaç için “stem cell/kök hücre”, “stem cell history/kök hücre tarihi”, “stem cell surface markers/kök hücre yüzey belirteçleri” anahtar kelimeler ile DergiPark, Google Scholar, PubMed, Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi veri tabanlarında tarama yapılmıştır ve ulaşılan literatür doğrultusunda bu derleme yazılmıştır.



Kök Hücre Tanımı ve Genel Özellikleri

Sperm ile yumurtanın birleşmesi sonucu oluşan zigot; bir canlının yaşamı ile ilgili bütün genetik kodlara sahip olan deoksiribonükleik asiti (DNA) içerdiği için tek başına bir canlıyı meydana getirebilecek genetik bilgiye ve potansiyele sahiptir^{5,6}. Bir canlıdaki en fazla farklılaşma özelliği olan hücre zigot'tur ve zigot gelişimin başlangıcında embriyonun, sonraki süreçte ise diğer doku ve organların oluşmasını sağlar⁷. Embriyonik gelişim sırasında oluşan embriyonik kök hücreler pluripotensi korurken, üç germ tabakasının (ektoderm, mezoderm, endoderm) tüm hücrelerine farklılaşma kabiliyetine sahiptir⁸. Kök hücreler, köken aldıkları dokuların özelleşmiş hücrelerine farklılaşabilmenin yanı sıra özel sinyallerle uyarıldıklarında, özelleşmiş diğer doku hücrelerine de farklılaşabilme potansiyeline sahiptir⁹.

Tanımsal olarak; henüz farklılaşmamış olan, uzun süre bölünebilen, kendini yenileyebilme özelliği olan, çeşitli hücre ve dokulara farklılaşıp özelleşmiş hücrelere kaynaklık eden, hasarlı bölgeleri tamir edebilme özelliği olan hücrelere kök hücre denir¹⁰.

Araştırmalar sonucu elde edilen yeni bilgiler kök hücrenin tanımlanmasında ve özelliklerinde farklılıklar oluşturmaya başlamış olsa bile kabul edilen birkaç temel özellik kök hücrelerin tanımlanmasının temelinin oluşturmaktadır¹¹.

Herhangi bir hücreyi, kök hücre olarak tanımlamak için gereken beş temel ölçüt bulunmakta olup bunlar; (1) Uzun süre bölünebilme (proliferasyon) ve kendi kendilerini yenileme özelliği (self-renewal), (2) Henüz özelleşmemiş olmak (farklılaşmamış), (3) Özelleşmiş hücrelere kaynaklık edebilmek ve onlara farklılaşabilmek (plastisite, diferansiyasyon), (4) Tahribata uğrayan alıcıya aktarıldığında kaynak dokuyu işlevini yapacak şekilde tekrar çoğaltabilmek, (5) İn vivo koşullarda doku tahribatı olmasa bile diferansiyasyona uğramamış kuşaklara katkı sağlayabilmek şeklinde sıralanabilir¹².

Kök hücrelerde simetrik ve asimetric hücre bölünmesi olmak üzere iki farklı bölünme şekli görülmektedir. Simetrik bölünmede, kök hücrelerin kaynaklandıkları hücrelerin özelliklerinde bir değişiklik olmadan sayılarının artması sağlanır veya kök hücreden progenitor (öncü) hücreler oluşur. Asimetric bölünmede, oluşan iki hücreden bir tanesi kaynak kök hücreye ait özelliklerin tamamını taşıırken, diğeri progenitor hücreyi oluşturur. Progenitor hücreler ise bölünmeler sonrasında farklılaşarak olgun hücreye dönüşür^{5,13}.

Kromozomların uç bölgelerinde bulunan ve kendini tekrar eden dizilere sahip DNA zinciri uzantılarına telomer denir¹⁴. Çok sayıdaki bölünme sonrasında telomer bölgede önemli kısalmalar meydana gelir ve hücrenin bölünebilme kapasitesi giderek azalır. Kaybedilen DNA'nın yerine; telomerik tekrar dizileri, kromozomun 3' ucuna telomeraz enzimi sayesinde eklenerek kromozomun kısalması önlenir¹². Normal hücrelerden farklı olarak kök hücrelerde aktif telomeraz enzim aktivitesi yüksek olduğu için kök hücreler uzun süre bölünebilen hücrelerdir¹⁵.

Kök hücreler hücre içi düzenleyici mekanizmalar ve içinde buldukları mikroçevreden aldıkları sinyallerle mevcut durumlarını koruyabilir, bölünebilir ve farklılaşma gösterebilir. Kök hücrelerin bu işlevlerinin hücre döngüsü düzenleyicileri, transkripsiyon faktörleri, sinyal ileti yolları ile kontrol edildiği gösterilmiştir. Hücre içi ve hücre dışı sinyallerin doğru kullanılması sonucunda, bir kök hücrenin farklılaşması ile diğer bir kök hücre oluşabilir ve bu özellik kliniklerde tedavi amaçlı kullanılabilir¹⁶.

Kök Hücre Kullanım Alanları

Kök hücreler, çoğunlukla biyomedikal uygulama ve terapi potansiyelleriyle bağlantılı olarak, kanser gibi çeşitli hastalıkların yok edilmesi veya organların yenilenmesi gibi konularla hayal gücümüze etki etmiştir¹⁷.

Kök hücreler, hücre tedavide hasarlı hücreleri değiştirmek veya organları yenilemek için kullanılabilir¹⁸. Rejeneratif tıp için önemli bir kaynak olan kök hücreler, palyatif veya semptomatik rahatlama dayalı olarak çok sayıda hastalığı iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır¹⁹. Temel araştırmalarda büyük potansiyele sahip olan kök hücreler, yavaş yavaş toksikolojik araştırmalara da entegre edilmektedir²⁰.

Talasemi majör, orak hücre anemisi, multiple myelom, akut lösemiler, crohn hastalığı, akut/kronik böbrek yetmezliği, tip 2 diyabet gibi çeşitli hastalıkların tedavisi için kök hücreler kullanılmaktadır^{21,22}.

Bazı kanser hastalıklarının tedavisinde uygulanan yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrasında, sağlıklı bireylerden alınan kök hücreler bu hastalara verilmektedir²³. Bu sayede hastada kalan kanser hücrelerinin yok edilmesi ve hastanın bağışıklık sisteminin yeniden oluşturulması/güçlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Kök hücrelerin dermatolojide kullanımı ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri de otoimmün hastalıklardan olan alopesi areatanın neden olduğu saç dökülmesinin tedavisinde kök hücrelerin kullanılması ve başarılı sonuçların elde edilmesidir^{24,25}.

Kök hücreler; ortopedide, doku mühendisliğinde, veteriner hekimlikte araştırma veya tedavi amaçlı kullanılmaktadır²⁶⁻²⁸. Miyokard hasarının restorasyonu, karaciğer rejenerasyonu, kornea ve trake rekonstrüksiyonu, alzheimer hastalığı ve omurilik yaralanmasının tedavisi ile ilgili kök hücre araştırmaları bulunmaktadır²⁹⁻³¹.

Kök Hücre Tarihi

Son yıllarda kök hücre araştırmaları heyecan ve umut verici bir alana dönüşmüştür. Tarihsel olarak, birçok önemli gelişme sayesinde, kök hücre araştırmaları alanında önemli gelişmeler gerçekleşmiştir. Kök hücre ve rejeneratif tıp alanında temel, translasyonel ve klinik ilerlemeler sağlanmıştır³². Hazırladığımız makalenin bu bölümünde kök hücre tarihini, hücrenin keşfinden günümüze kadar kronolojik olarak bir araya getirmeye çalıştık.

1665'te Robert Hooke mikroskopta gördüğü odacıklara celula (küçük oda) ismini vermiş ve yazdığı kitapta "yaşayan en küçük biyolojik yapı" olarak hücreyi tanımlamıştır.

1839'da Matthias Jakob Schleiden ve Theodor Schwann'ın çalışmaları sonucunda 'bütün canlılar hücre veya hücrelerden oluşur' ifadesi hücre teorisinin temelini oluşturmaktadır¹³.

1858'de Rudolf Ludwig Karl Virchow, pratisyen hekimlerin olduğu bir gruba ders sunarken kendi kendini üreten hücreler varsayımını ileri sürmüştür. Virchow'un hücre teorisinin özeti Latince "Omnis cellula a cellula" şeklinde olup tüm hücreler başka hücrelerden gelişir anlamındadır. Bir hücrenin, başka bir hücreden meydana geldiğini ileri sürdüğü tezinde ilk defa köklülük (stemness) kavramından bahsetmektedir^{33,34}.

1868 yılında organizmanın evrimini açıklamaya çalışan Ernst Haeckel, hazırladığı filo genetik ağaçlar için "Stammbäume" (kök/soy ağacı) ismini kullanmıştır. Ayrıca çok hücreli olan tüm canlılar için atasal canlı olarak varsayılan tek hücreli organizma için "Stammzelle" (kök hücre) terimini kullanmış ve Anthropogenie isimli kitabının 3.baskısında zigotun kök hücre olarak isimlendirilmesini önermiştir³⁵.

1878 yılında ilk kez, memeli yumurtalarını in vitro ortamda fertilize etme girişimleri başlatılmıştır²¹.

1891 yılında Brown Sequard, kemik iliğini, insanlarda tedavi amacıyla ilk defa oral yolla vererek kullanmıştır³⁶.

1909'da Alexander A.Maximov, kan hücrelerinin kökeni ve farklılaşması ile ilgili 'üniter bir hematopoez' teorisini geliştirmiş ve tanıtmıştır. Lenfosit çeşitli kan hücrelerinin ortak kök hücresi olarak tanımlamıştır³⁷.

1959 yılında Dr. Chueh Chang, tavşanlarda ilk in vitro fertilizasyon uygulamasını gerçekleştirmiş ve ilk in vitro fertilizasyon tavşan 1959'da doğmuştur²¹.

1962 yılında Joan Wright Goodman ve George S. Hodgson, 'Farenin periferik kanında kök hücre kanti' isimli çalışmaları ile periferik kanda kök hücre olduğunu açıklamışlardır³⁸.

1962'de J.B. Gurdon yaptığı çalışmalarda, somatik hücre çekirdek transferi sonucu yetişkin kurbağa elde etmiştir³⁹.

1963 yılında Ernest McCulloch ve James Till yaptıkları deneyde, kemik iliği nakli yapılan farenin vücudunda kan üretiminin yeniden başladığı ve farenin kaybettiği kan hücrelerinin yerine yenilerinin oluşturulması sonucu farenin yaşamına devam ettiğini tespit etmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, hematopoietik kök hücrelerin varlığını göstermiştir⁴⁰.

1965 yılında yapılan bir çalışma ile akut lenfoblastik lösemi hastasına radyoterapi ve kemoterapi sonrasında allojenik kemik iliği nakli başarılı şekilde gerçekleştirilmiştir⁴¹.

1967'de Ordinaryüs Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün yaptığı çalışmalar ile kök hücre tedavisi üzerine ilk çalışmalar yapan bilim insanları arasında yer almıştır. Embriyonel karsinoma hücrelerinin kültür ortamında çoğaltılması bu alandaki ilk önemli adımlardan biridir. Ayrıca, hayvanlarda fetal ve kordon kanı grafları ile çeşitli hastalıkların tedavisi konusunda araştırmalar yapmıştır⁵.

1968'de yapılan çalışma ile ilk defa, in vitro ortamda olgunlaştırılan insan oositlerinin fertilizasyonu gerçekleştirilmiştir²¹.

1968'de ciddi kombine immün yetmezliği bulunan bir hastada ilk başarılı allojeneik kemik iliği nakli gerçekleştirilmiştir⁴¹.

1976 yılında yapılan in vitro koloni deneyinde yetişkin farelerdeki kemik iliği, dalak ve timusta klonojenik fibroblast öncü hücreler [clonogenic fibroblast precursor cells (CFU-F)] tespit edilmiştir⁴².

1978 yılında Dr. Robert Edwards ve Dr. Robert Steptoe, hemşire Jean Purdy'nin (ilk in vitro fertilizasyon hemşiresi) çalışmaları ile ilk in vitro fertilizasyon bebek olan Louise Brown 25 Temmuz 1978'de doğmuştur²¹.

1978'de Prof. Dr. Korkut Özerkan tarafından Hacettepe Üniversitesinde Türkiye'deki ilk allojenik kemik iliği nakli gerçekleştirilmiştir⁴¹.

1981 yılında fare embriyolarından elde edilen blastosist hücrelerinin in vitro kültürlerinden elde edilen pluripotent kök hücrelerle ilgili çalışmalar yapılmıştır²¹.

1984 yılında, Türkiye'deki ilk otolog kemik iliği nakli Gülhane Askeri Tıp Akademisinde Prof. Dr. Önder Berk tarafından gerçekleştirilmiştir⁴¹.

1986'da kronik miyelojenöz lösemili 198 hastaya yoğun kemoterapi ve tüm vücut ışınlamasından sonra ilk nakli gerçekleştirmiştir⁴³.

1988 yılında, göbek kordon kanı ilk defa klinik olarak, otozomal resesif bir bozukluk olan Fanconi anemisi hastalığına sahip bir çocuğa kız kardeşinin göbek kordonundan alınan kanın aktarılması ile kullanılmıştır⁴¹.

1989 yılında, üç ana germ tabakasından, insana ait embriyonal karsinom hücre dizileri elde edilmiştir²¹.

1990 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, J.E. Murray ve E.D. Thomas'a "insan hastalıklarının tedavisinde organ ve hücre nakline ilişkin keşiflerinden dolayı" ortaklaşa verilmiştir⁴⁴.

1992 yılında Türkiye'deki ilk otolog periferik kan hematopoietik hücre transplantasyonu gerçekleştirilmiştir⁴¹.

1992 yılında Türkiye'deki ilk pediatrik kök hücre nakli Dr. Atilla Tanyeli tarafından multirelaps Hodgkin lenfomalı bir hastaya uygulanmıştır⁴¹.

1996 yılında Türkiye'deki ilk kordon kanı nakli, talasemi majörlü bir hastaya, Çukurova Üniversitesinde Prof. Dr. Atilla Tanyeli tarafından yapılmıştır⁴¹.

1996 yılında Rhesus maymunlarından embriyonik kök hücreler elde edildi⁵.

1996'da bir koyundan alınan klonlanmış bir meme hücresinin kullanımı sayesinde klonlanmış ilk memeli olan koyun Dolly dünyaya gelmiştir⁴⁵.

1998 yılında klinik amaçlar için in vitro fertilizasyon ile üretilen bölünme aşamasındaki insan embriyoları, bireyler tarafından bağışlanmış ve gerekli onaylar alındıktan sonra incelenmiştir. Böylece ilk defa insan embriyonik kök hücreler elde edilmiştir²¹.

2000 yılında yapılan bir çalışmada, insan blastosistlerinden pluripotent embriyonik kök hücreler türetilmiştir⁴⁶.

2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, kök hücre çalışmaları için bütçe ayrılmasına ve in vitro fertilizasyon yöntemlerinden artan embriyoların çalışmalar için kullanılmasına izin verildi⁵.

2004 yılında Güney Koreli bilim insanları, insan embriyolarını klonlamış ve blastosist aşamasındaki bu embriyolardan kök hücre elde etmeyi başarmışlardır⁵.

2006'da yapılan deneysel çalışmada, farenin embriyonik veya yetişkin fibroblastlarına dört transkripsiyon faktörünün eklenmesi sonucunda indüklenmiş pluripotent kök hücreler elde edilmiştir⁸.

2007 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, Mario R. Capecchi, Sir Martin J. Evans ve Oliver Smithies'e "Embriyonik kök hücrelerin kullanımıyla farelerde spesifik gen modifikasyonlarını uygulamaya koyma ilkelerini keşfettikleri için" ortaklaşa verilmiştir⁴⁷.

2008 yılında yapılan çalışmada; temel gelişimsel düzenleyicileri in vivo yeniden ifade etme stratejisi kullanılarak, yetişkin farelerde ki farklılaşmış pankreas ekzokrin hücreleri, endojen β hücrelerine çok benzeyen hücelere yeniden programlanmıştır⁴⁸.

2012 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, "olgun hücrelerin pluripotent hale gelecek şekilde yeniden programlanabileceğinin keşfi" için Sir John B. Gurdon ve Shinya Yamanaka'ya ortaklaşa verilmiştir⁴⁹.

2016 yılında yayınlanan bir araştırma çalışmasında, yetişkin insan fibroblastlarından dönüştürülmüş insan pankreas β benzeri hücrelerin elde edildiği gösterilmiştir⁵⁰.

2020 yılı mayıs ayında, Covid-19 hastalarına uygulanan mezenkimal kök hücre tedavisinin başarılı sonuçlarına ait ilk veriler yayınlanmıştır⁵¹.

Kök Hücre Yüzey Belirteçleri

Kök hücre belirteçleri, bilim insanları tarafından kök hücreleri izole etmek ve tanımlamak için kullanılan genler ve bunların protein ürünleri şeklinde ifade edilebilir. Kök hücreler, fonksiyonel testlerle tanımlanabilir ancak moleküler belirteçler sağlıklı ve sağlam bir kök hücre popülasyonunu karakterize etmek için sistematik bir yaklaşım sağlamaktadır⁵². Hücrelerin yüzeyinde bulunan bu belirteçlerin çoğu, "farklılaşma kümeleri" (clusters of differentiation; CD) olarak bilinir ve hücre tipi için spesifik olarak bulunur⁵³.

Embriyonik kök hücreler için; CD9, CD24, Oct-4, Nanog, alkalın fosfataz, LIN28, Sox2, TRA-1-60, SSEA-1, SSEA-3 ve SSEA-4 belirteçleri kullanılmaktadır⁵⁴.

Mezenkimal kök hücrelerin tespiti; Stro 1, CD13, alfa-integrinler (CD49a ve CD49b), CD29, CD44, CD71, CD73, CD90, CD105 belirteçleri ile yapılmaktadır^{12,55}.

Hematopoietik kök hücreler için yüzey belirteçleri; Sca-1, CD27, CD34, CD38, CD43, CD45, CD48, CD117, CD150 şeklinde sıralanabilir^{53,56-58}.

Kanser kök hücreler için yüzey belirteçleri olarak; SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81, CD105, CD114 kullanılmaktadır⁵⁹. Ayrıca, CD133 + /CXCR4 + , CD24 + /CD44 + gibi spesifik yüzey işaretleri ile karakterize edilebilmekteler⁶⁰.

Sonuç ve Öneriler

Kök hücre çalışmalarının tarihsel seyrinde, kök hücrelerin tedavi amaçlı kullanımı ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin elde edilmesi önemli dönüm noktaları arasında yer almaktadır. İlk kök hücre naklinden günümüze kadar birçok hastalığın tedavisi için kök hücreler kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar kök hücrelerin, sonuç odaklı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacak potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Kök hücre yüzey belirteçleri ile ilgili yapılacak çalışmalar sayesinde elde edilecek veriler kullanılarak, bazı hastalıkların tedavisi için kök hücreler daha etkin kullanılabilir. Kök hücrelerle ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler, rejeneratif tıp açısından gelecek vaat eden kök hücrelerin birçok açıdan daha fazla araştırılması gerektiğini gözler önüne sermektedir.

Kaynaklar

1. Erden S. Kök Hücreleri ve Klinik Uygulamaları. J New Results Eng Nat Sci. 2014;3:1-8.
2. İskender B, Canatan H. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler ve hücre tedavisi. J Clin Exp Investig. 2013;4:550-561.
3. Karakaya A. Kök Hücre Çalışmaları ve Etik (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul, Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi, 2013.

4. Karpuz B, Küçükboyacı N. Kök Hücre Uygulamalarında Bitkisel Kaynaklı Uyarıların Potansiyel Rolü. *FABAD J Pharm Sci.* 2019;44:10.
5. Sağsöz H, Ketani MA. Kök Hücreler. *Dicle Üniversitesi Vet Fakültesi Derg.* 2008;1:29-33.
6. Şahin F, Saydam G, Omay SB. Kök Hücre Plastisitesi ve Klinik Pratikte Kök Hücre Tedavisi. *Türk Hematol-Onkol Derg.* 2005;15:48-56.
7. Matur İ, Solmaz S. Kök Hücre Üretiminde Güncel Yaklaşımlar. *Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 2011;20:168-186.
8. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663-676.
9. Kardeşin T. Embriyonik Kök Hücreler. *Erciyes Üniversitesi Vet Fakültesi Derg.* 2012;9:65-71.
10. Oyar P. Dental Kök Hücre Kaynakları ve Kemik Doku Rejenerasyonunda Kullanılma Potansiyelleri. *Atatürk Üniversitesi Dış Hekim Fakültesi Derg.* 2016;26:96-101.
11. Ökçesiz A, Bucurgat ÜÜ. Sitotoksikite çalışmalarında kök hücre. *Ank Üniversitesi Eczacı Fakültesi Derg.* 2017;41:1-14.
12. Ural AU. Kök Hücreler. *Türk Ortop Ve Travmatoloji Birliği Derneği Derg.* 2006;5:140-145.
13. Ateş U. Kök hücreyi tanıyalım. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplant Derg.* 2016;1:19-28.
14. Bozcuk AN, Atlı K. Telomerler ve Hücrel Yaşlanma. *Türk J Geriatr.* 2002;5:111-114.
15. Çal T. Kök Hücrelerde Olası DNA Hasarı ve Onarımının İn Vitro Değerlendirilmesi (Yüksek Lisans Tezi). Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 2016.
16. Ören H. Stem Cells. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2019;33:271-280.
17. Greb T, Lohmann JU. Plant Stem Cells. *Curr Biol.* 2016;26:R816-R821.
18. Kolios G, Moodley Y. Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. *Respiration.* 2013;85:3-10.
19. De D, Karmakar P, Bhattacharya D. Stem Cell Aging and Regenerative Medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1326:11-37.
20. Trounson A, Kolaja K, Petersen T, Weber K, McVean M, Funk KA. Stem Cell Research. *Int J Toxicol.* 2015;34:349-351.
21. Sargın D. Kök Hücre ve Kök Hücre Tedavisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi. VII. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 2003; 49-61.
22. Tekeli S, Naghavi EA, Gökçe B, et al. Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplant Derg.* 2016;1:72-83.
23. Yanbakan S. Hücrel tedavi ürünlerinin klinik kullanım alanları. *J Clin Exp Investig.* 2015;6:202-208.
24. Bektaş B, İter N. Kök Hücrelerin Dermatolojide Kullanımı. *Dermatoz.* 2018;9:1-10.
25. Li Y, Yan B, Wang H, et al. Hair regrowth in alopecia areata patients following Stem Cell Educator therapy. *BMC Med.* 2015;13.
26. Bulut O, Belge A. Kök Hücreler ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları. *Harran Üniversitesi Vet Fakültesi Derg.* 2020;9:86-89.
27. Çağlayan A, Elbe H. Her Yönüyle Dental Kök Hücreler. *Muş Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Derg.* 2020;7:60-64.
28. Gözen A, Ünsal SŞ, Gökalp MA. Ortopedide Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları. *Van Tıp Derg.* 2015;22:131-137.
29. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells.* 2019;8.
30. Han F, Bi J, Qiao L, Arancio O. Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1266:39-55.
31. Yamazaki K, Kawabori M, Seki T, Houkin K. Clinical Trials of Stem Cell Treatment for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3994.
32. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16:3-32.
33. Kömürçü M, Özkan H. Mezenkimal Kök Hücre Ve Ortopedide Kullanımı. *Türk Ortop Ve Travmatoloji Birliği Derneği Derg.* 2006;5:10.
34. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *Clin Med Res.* 2010;8:168-172.
35. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the Origin of the Term "Stem Cell." *Cell Stem Cell.* 2007;1:35-38.
36. Beköz HS. Periferik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarımızın Deskriptif Olarak Değerlendirilmesi Surviyal Analizi ve Etkileyen Faktörler (Yan Dal Uzmanlık Tezi). Antalya, Akdeniz Üniversitesi, 2005.
37. Cavaillon JM. The historical milestones in the understanding of leukocyte biology initiated by Elie Metchnikoff. *J Leukoc Biol.* 2011;90:413-424.
38. Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood.* 1962;19:702-714.
39. Gurdon JB. Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells. *Dev Biol.* 1962;4:256-273.
40. Malçok S, Aktaş RG. Mitolojide Kök Hücrenin İzleri. *Maltepe Tıp Derg.* 2016;8:40-43.
41. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, Akçaoğlu T. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Tarihçesi. *Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 2014;23:1-7.
42. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol.* 1976;4:267-274.
43. Thomas ED. Marrow Transplantation for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Ann Intern Med.* 1986;104:155.
44. NobelPrize. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1990/summary/> .Accessed: 30 May 2021.
45. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature.* 1996;380:64-66.
46. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol.* 2000;18:399-404.
47. NobelPrize. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2007/summary/> .Accessed: 30 May 2021.

48. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*. 2008;455:627-632.
49. NobelPrize. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/summary/> .Accessed: 30 May 2021.
50. Zhu S, Russ HA, Wang X, et al. Human pancreatic beta-like cells converted from fibroblasts. *Nat Commun*. 2016;7.
51. Özkan S, Koyuturk M. Mesenchymal Stem Cell Therapy and New Approaches in Covid-19 Patients. *Cerrahpasa Med J*. 2020;44:57-64.
52. Pazhanisamy S. Stem Cell Markers. *Mater Methods*. 2013;3:200
53. Albeniz I, Türker-Şener L, Baş A, KaleliOğlu İb, Nurten R. Isolation of hematopoietic stem cells and the effect of CD38 expression during the early erythroid progenitor cell development process. *Oncol Lett*. 2012;3:55-60.
54. Zhao W, Ji X, Zhang F, Li L, Ma L. Embryonic Stem Cell Markers. *Molecules*. 2012;17:6196-6236.
55. Chanda D, Kumar S, Ponnazhagan S. Therapeutic potential of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells in diseases of the skeleton. *J Cell Biochem*. 2010;111:249-257.
56. Morcos MNF, Schoedel KB, Hoppe A, et al. SCA-1 Expression Level Identifies Quiescent Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Stem Cell Rep*. 2017;8:1472-1478.
57. Vodyanik MA, Thomson JA, Slukvin II. Leukosialin (CD43) defines hematopoietic progenitors in human embryonic stem cell differentiation cultures. *Blood*. 2006;108:2095-2105.
58. Wiesmann A, Phillips RL, Mojica M, et al. Expression of CD27 on Murine Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Immunity*. 2000;12:193-199.
59. Kim WT, Ryu CJ. Cancer stem cell surface markers on normal stem cells. *BMB Rep*. 2017;50:285-298.
60. Deshmukh A, Deshpande K, Arfuso F, Newsholme P, Dharmarajan A. Cancer stem cell metabolism: a potential target for cancer therapy. *Mol Cancer*. 2016;15:69.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Murat Avcı
Çukurova Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: muratavcı0246@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 26.01.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 11.04.2022