

## Kök Hücreler

Hakan SAĞSÖZ<sup>1</sup>, M. Aydın KETANİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır/TÜRKİYE

**Özet:** Kök hücreler, kendilerini yenileme özelliğine sahip, özelleşmiş hücrelere farklılaşabilen, vücut içinde veya laboratuvar ortamında uygun şartlar sağlandığında birçok farklı hücre tipine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir. Bu derlemede, kök hücrenin tipleri, önemi ve uygulama alanları kısaca ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** embriyonal kök hücre, kök hücre, totipotent

### STEM CELLS

**Abstract:** Stem cells are undiffered cells that can differ to the specialized cells which has the property that renovate itself and can convert to the different cell types under appropriate laboratory conditions or in the body. In this review, the application areas and significance of stem cell types were clarified.

**Key Words:** embryonic stem cell, stem cell, totipotent

### GİRİŞ

Bir canlının yaşamı ile ilgili bütün programı hücrelerindeki DNA moleküllerine şifrelenmiştir. Ancak bu şifreli bilgilerin durağan halden görünür hale geçirilmesindeki sırlar halen açık değildir. Zigotun şekillenmesinden başlayarak trilyonlarca hücreye ulaşan ve aynı zamanda farklılaşarak yeni özellikler kazanan hücrelerin bölünmelerindeki programlanma dikkat çekmektedir (1,2).

Vücudumuzda yaşlanan ve ölen hücrelerin yerlerine yenileri oluşturulmaktadır. Bununla birlikte, yabancı antijenlerle savaşmak için vücut özel savunma hücreleri üretmektedir. Gözümüzdeki hücreler görme, pankreastaki hücreler salgı, akciğerdeki hücreler solunum için farklılaşmaktadır. Canlı vücudundaki bütün hücrelerin ilk ana hücresine “kök hücre” adı verilir ki bu hücrelerde farklı hücrelere dönüşebilirler (1).

### TARİHÇE

Tarih boyunca insanoğlu transplantasyon düşüncesi üzerine yoğunlaşmış olup sfenksler ve deniz kızları mitolojide birer zenotransplantasyon örneği olarak yerini almıştır. Mitolojide, ateşi Olimpos dağındaki, tanrılardan çalarak insanlığa hediye eden ve bunun üzerine Zeus tarafından cezalandırılan Prometheus’un hikayesi de buna bir örnektir. Hikayede, Zeus tarafından Kafkas (Kaf) dağında bir kayaya bağlanan ve karaciğeri her gün bir kartal tarafından yenilmesi şeklinde bir cezaya çarptırılan Prometheus’un karaciğeri her gün

kendisini yenilemiştir. Bu hikayede anlatılan karaciğer hücrelerinin rejenerasyon yeteneği kök hücre kavramını ortaya atan ilk hikayedir. Asırlar sonra bu transplantasyon düşüncesi ve teknolojisi, tıbbi bir profesyonelin eline geçerek klasik edebiyatın bir uç örneğini oluşturacak şekilde Mary Shelley’in Frankenstein romanına konu olmuştur (1,2). Bunları takibende;

- 1959-IVF yöntemi ile ilk hayvan (tavşan) üretildi.
- 1968-Edwards ve Bavister ilk insan ovumunu in vitro olarak fertilize ettiler.
- 1978-İlk IVF bebek İngiltere’de doğdu.
- 1981-Evans ve Kaufman fare embriyonik kök hücrelerini elde ettiler.
- 1996-Rhesus maymunlarının embriyonik kök hücreleri elde edildi.
- 1998-Thomson ve arkadaşları ilk insan embriyonik kök hücrelerini elde ettiler.
- 2000-İnsan embriyonik kök hücrelerinin pluripotent olduğu anlaşıldı (3).
- 2001: Amerika Birleşik Devletleri Başkanı Bush, kök hücre çalışmalarına kısıtlı bir bütçe ayrılmasına ve sadece o güne kadar tüp bebek yöntemlerinden artan embriyolarla çalışma yapılmasına izin verdi (4).
- 2004: Güney Koreli bilim adamları 30 insan embriyosunu klonlamış ve blastosist aşamasına kadar getirmiş, ancak bu embriyolardan sadece 1 tanesinden kök hücre elde edebilmişlerdir (4).

Ülkemizde, insan ömrünü uzatmanın yolunun doğum sonrası atılan plasentalarda ve kordon hücrelerinde olduğunu söyleyen araştırmacı Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün kök hücre tedavisi üzerine dünyada belki de ilk çalışmaları yapan kişidir. Aygün hayvanlarda fetal ve kordon kanı greftleri ile çeşitli hastalıkların tedavisi konusunda 1950-1960'lı yıllarda araştırmalar yapmıştır. 1967 yılında ise embriyonel karsinoma hücrelerinin kültür ortamında çoğaltılması bu alanda ileri doğru atılmış ilk önemli adımdır. Bu hücrelerin farklılaşması; embriyoid cisimcikler olarak adlandırılan embriyo benzeri oluşumların meydana gelmesi ile oluşan hücre kümelenmesi ile sonuçlanır. Söz konusu embriyoid cisimcikler ilk olarak, embriyonal karsinomlu farelerin asit sıvılarında gözlenmiştir. Bu hücreler bilim adamları için de önemli birer model oluşturmuştur (2).

### Kök Hücre Nedir?

Kök hücreleri, kendini yenileme özelliğine sahip, özelleşmiş hücrelere farklılaşabilen, vücut içinde veya laboratuvar ortamında uygun şartlar sağlandığında birçok farklı hücre tipine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir (5). Kök hücreleri diğer hücrelerden ayıran iki temel özellik bulunmaktadır;

- ❖ **Bölünüp, çoğalabilme (proliferasyon) ve kendini yenileyebilme (rejenerasyon):** Tekli hücrelerden elden edilen embriyonik kök hücrelerinin 300-400 döngü boyunca çoğalabildikleri gösterilmiştir. Sonuçta meydana gelen hücrelerin özelleşmediği ve bu nedenle de bu hücrelerin uzun dönemde kendilerini yenileyebilme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir. Hücrelerin bölünme kapasitelerini kromozomların uç kısmında bulunan ve "telomer" denilen DNA zincirleri belirler. Telomerler ne kadar uzunsa hücreler o kadar çok bölünebilirler. Telomerlerin uzun kalmasını sağlayan da "telomeraz enzimi" dir. Bir hücrede telomeraz enzimi ne kadar aktif ise telomer uzunluğu da o kadar korunabilir. Kök hücreler çok yoğun telomeraz enzim aktivitesinden dolayı çok sayıda bölünebilirler (3).
- ❖ **Farklılaşabilme:** İnsan ve memeli hayvanlardaki kök hücreleri birden fazla hücre tipine farklılaşabilirler. Bunlar;

**A-Totipotent:** Tam bir bireyi oluşturabilecek kapasiteye sahip olan bu hücreler, sınırsız farklılaşma yeteneğine sahiptir. Bu hücreler embriyo, embriyo sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo dışı membranların ve organların kaynağını oluşturan kök hücre türleri olarak tanımlanmaktadır (6,7). Bu terim embriyonun 5. gününe kadarki tüm blastomerler için geçerlidir (erken embriyonik dönem). Döllenen yumurta tek bir hücre olmakla birlikte, vücut sistemlerini meydana getirecek bütün hücreler bu tek hücreden çoğalırlar. Bu döllenmiş yumurta hücresine totipotent hücre denir. Totipotent

kelime anlamı olarak her şey olma potansiyeline sahip anlamına gelmektedir. Döllenenmeden birkaç saat sonra bu totipotent hücre iki eşit parçaya bölünür. Bu iki totipotent hücreden birisi alınıp uterusu implante edilirse, canlı gelişimi devam eder. Genetik olarak aynı olan tek yumurta ikizleri de bu şekilde oluşmaktadır. İki totipotent hücre bilinmeyen sebeplerle birbirinden ayrılıp, her ikisi tek başına gelişebilmektedir (1,3,6).

**B-Pluripotent:** Embriyonik gelişimde üç germ tabakasından köken alan ve yaklaşık 200 çeşit hücreye dönüşebilen hücrelerdir. Pluripotent hücreler, organizmada birçok dokunun oluşmasına kaynaklık etmesine rağmen, yeni bir birey oluşturamazlar (7,8). Döllenenin 5. gününden itibaren ve birkaç hücre bölünmesinden sonra totipotent hücreler farklılaşmaya başlayarak blastosist denilen içi boş bir küreye dönüşürler. Blastosistte iki tip hücre vardır; biri dış tabaka (ektoderm), diğeri ise iç tabaka (endoderm) dir. Blastosistin dış tabakasından (throphoblast), yavrunun beslenmesi ve solunumunu sağlayacak plasenta ve koruyucu chorion kesesi gelişir. Blastosistin iç hücre tabakasından (nodus embriyonalis) göz, kalp, beyin, kaslar, kemikler vs gibi doku ve organlar gelişir. Ancak bunun için endoderm ve ektodermin bir arada çalışması gerekir. Tek başına endodermden hiçbir canlı gelişemez. Blastosistin iç tabakasındaki hücre kümesi pluripotent'dir. Buradaki hücreler çeşitli doku ve hücre tiplerine dönüşebilirler. Pluripotent hücreler totipotent olmadığından plasenta oluşamaz ve dolayısı ile de canlı gelişimi olmaz. Blastosistin iç hücre tabakasından köken alan pluripotent kök hücrelerine **embriyonik kök hücreleri** (embryonic stem cell) de denilmektedir ( 1, 3, 6).

**C-Multipotent:** Pluripotent hücrelerden daha sınırlı sayıda hücre tipine dönüşebilen ve tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış hücrelerdir (7,8). Pluripotent kök hücreleri (Erişkin kök hücreler), biraz daha özelleşmiş olan multipotent kök hücrelerine dönüşürler. Kademe kademe farklılaşmalar geçiren pluripotent hücreler, daha özel hücreler haline gelirler. Örneğin; kan hücrelerini oluşturacak kök hücreleri; oksijen taşıyarak solunumda gerekli olan alyuvarlar, hastalık etkenleri ile savaşan akyuvarlar ve pıhtılaşmayı sağlayan trombositler gibi birbirinden farklı özelliklere sahip üç ana grupta farklılaşırlar. Deri kök hücreleri çeşitli tipteki deri hücrelerini, kas kök hücreleri de farklı tipteki kas dokularını meydana getirirler. İşte, bu özelliklere sahip kök hücrelerine multipotent kök hücreler denir. Sonuçta bir tek döllenmiş yumurtdan milyarlarca farklı hücre oluşur. Pluripotent kök hücreleri erken gelişim döneminde bulunur. Buna karşın multipotent kök hücreleri çocuklarda ve yetişkinlerde bulunabilmektedir. Örneğin insanın kemik iliğinde bulunan kan kök hücreleri hayati öneme sahiptir. Ömür boyu bu kök hücreleri çeşitli tipteki kan hücrelerine dönüşerek hayatın devamlılığını sağlarlar (1,3,6).

**Kök Hücreleri:**

- Embriyonik kök hücreler
- Embriyonik olmayan kök hücreleri
  - 1- Erişkin kök hücreleri
    - a) Hematopoetik kök hücreleri
      - I. Kemikiliği kök hücreleri
      - II. Periferik kan kök hücreleri
      - III. Kordon kanı kök hücreleri
    - b) Stromal kök hücreleri
    - c) Organlardaki kök hücreler
  - 2- Fötüs kök hücreleri
  - 3- Kadavra kök hücreleri (6)

**Embriyonik kök hücreleri:** Erken dönemdeki memeli embriyosundaki kök hücrelerden elde edilmektedirler. Bu hücreler in vitro ortamda sınırsız ve farklılaşmadan çoğalma kapasitesine sahiptir ve pluripotenttirler. Embriyonik kök hücrelerin vücuttaki tüm dokulara kaynaklık edebileceği sadece farelerde tam olarak gösterilebilmiştir (6,9).

Birçok çalışmada insan embriyonik kök hücrelerinin in vitro ortamda farklılaştıkları gösterilmiştir. İnsan embriyonik kök hücrelerinin, embriyonik doku gelişimindeki üç farklı tabakaya ait hücrelere kaynaklık ettiği bildirilmiş ve embriyonik cisimler adı verilen hücre topluluklarını meydana getirdikleri gözlenmiştir (6,9).

Kaufman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada embriyonik kök hücrelerinin hematopoetik öncül hücrelere farklılaşabileceği gösterilmiştir (10).

Embriyonik kök hücre serileri, sürekli çoğalabildikleri ve pluripotent özellikte olduklarından vücuttaki herhangi bir hücre tipi için yenilenebilir bir kaynak oluşturmaktadırlar. Brüstle ve ark. embriyonik kök hücre kaynaklı nöral öncül hücreleri, fetal sıçanın ventriküllerine implante etmişlerdir (11). Bu çalışmayla, tamamen in vitro ortamda üretilen sinir öncül hücrelerinin hücre göçüne ve farklılaşmasına rehberlik eden çevresel sinyallere cevap verebildiği ve merkezi sinir sistemindeki nöronal ve gliyal hücre serilerini tekrardan yerine koyma potansiyeline sahip olduklarını gösterilmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde embriyonik kök hücre naklinin erişkin merkezi sinir sistemindeki birincil ve ikincil demiyelinizasyon rahatsızlıklarının tedavisinde pratik bir yaklaşım olabileceği ifade edilmiştir (9,11).

Embriyonik kök hücreleri, diğer vücut hücrelerine kıyasla çok yüksek bir çekirdek-sitoplazma hacmine

sahiptir ve belirgin bir pronükleus yapısı içerir. Bu hücreler, destek hücreleri üzerindeki kültürlerde üç boyutlu koloni oluştururlar.

Embriyonik kök hücrelerin bir diğer önemli özelliği de, kanser hücrelerine benzer bölünebilme özelliğine sahip olmalarıdır ancak bu hücrelerden farklı olarak normal bir karyotip yapısına sahiptirler. Embriyonik kök hücreleri, ileri moleküler tanımlama teknikleri kullanılarak gösterilebilirler. İmmünolojik olarak tanımlanabilmeleri erken dönemde ekspresyon gösteren işaretleyiciler (SSEA-1, 3, 4, TRA-1-60 ve 81 vb) veya gen ürünlerinin yardımıyla (OCT-4, Alkalın Fosfataz vb.) yapılabilmektedir (9).

**Embriyonik olmayan kök hücreler:**

**1-Erişkin kök hücreler (dokuya özgün kök hücre, postnatal kök hücre):** Araştırmacılar henüz erişkin kök hücrelerinin embriyonik kök hücrelerinde olduğu gibi her çeşit dokuya kaynaklık edebileceği konusunda görüş birliğine varmış değildirlir. Erişkin bir kök hücreleri, bir doku veya organdaki farklılaşmış hücreler arasında bulunan farklılaşmamış hücredir. Bu hücreler kendilerini yenileyebilir ve içinde bulunduğu doku veya organın özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilir. Somatik kök hücre de denilen erişkin kök hücrelerinin esas görevleri, buldukları dokuyu tamir etmek ve dokunun devamlılığını sağlamaktır (12).

**Hematopoetik kök hücreleri;** Bu hücrelerin kaynağını kemiklerin merkezinde yerleşmiş olan kemikiliği oluşturur. Kemikiliği, hematopoetik, endotelial ve mezenkimal kök hücrelerini de kapsayan farklı tipteki kök hücrelerini içerir. Hematopoetik kök hücreleri kanı, endotelial kök hücreleri vasküler sistemi (arterler ve venler) ve mezenkimal kök hücreleri kemik, kırık, kas, yağ ve fibroblastları oluşturmaktadır. Kemik iliği ve kanda bulunan kök hücrelerinin, kan hücreleri dışında kas, sinir, kemik, karaciğer ve damar hücrelerine de dönüşebildiği gösterilmiştir. Bu Kemikiliği stromal hücrelerine mezenkimal kök hücre de denir (12,13). Bu hücrelerin, in vitro ortamda kemik, kırık, adiposit, miyosit ve kardiyomiyositlere farklılaştıkları gösterilmiştir (12,14). Kemikiliği stromal hücrelerinin, miyojenik farklılaşma ve erişkin organize kontraktıl protein oluşturduğu ve alıcı kardiyomiyositler ile gap junctionlar aracılığı ile ilişki kurduğu gösterilmiştir (12,15). Kemikiliği stromal hücrelerinin miyositler dışında endotel ve düz kas hücrelerine de farklılaştığı bildirilmiştir (12,16).

**2-Fötal kök hücreler:** 1998 yılında Gearhart ve ark.'nın çalışmaları sonucunda, 5-9 haftalık fetusun gonadal kıvrım ve mezenter bölgesindeki primordiyal germ hücrelerinin kültürlerinden elde edilmiştir. Fetustan elde edilen kök hücrelerin araştırma veya tedavide kullanımı uygun doku gruplarına ait fetus kaynaklarının oluşturulması gibi etik açıdan ciddi sorunlar doğurabilir. Ancak, kendiliğinden düşük yapmış kişilerde bu hücreler

bağışlanarak araştırma ve tedavi amacıyla kullanılabilir. Gerekli fetus kaynağının az olması nedeniyle fetus kaynaklı germ hücreleri araştırmaları eski hızını kaybetmiştir. Fetuslardan elde edilen kök hücreler oldukça sınırlıdır (nöyral kök hücreleri, hematopoetik kök hücreler ve pankreas öncül hücreleri) (9). Günümüzde çeşitli kalıtsal hastalıklar fetal karaciğer kaynaklı kök hücre nakilleri ile tedavi edilmektedir (17).

**3-Kadavra kök hücreleri:** Araştırmacılar bu tip hücrelerden elde edilen yeni hücrelerin çoğalma hızlarının ölen kişilerin yaşıyla ters orantılı olduğunu bildirmektedir (9).

### Kök hücrelerinde bölünme şekilleri

Kök hücreler, farklılaşmış hücreler oluşturmak için iki çeşit bölünme yaparlar.

1) Asimetrik bölünme (invariant ya da değişmez bölünme);

2) Simetrik bölünme (düzenleyici bölünme)

Asimetrik bölünmede kök hücre ikiye bölünerek bir kök hücre ve bir de ileride farklılaşacak olan progenitor hücre (PH) oluşturur. Bu bölünmeye bu nedenle simetrik olmayan bölünme denir. Çünkü simetrik bölünmenin Kök hücre → Kök hücre + Kök hücre şeklinde olması gerekir. Asimetrik bölünmede Kök hücre → Kök hücre + Progenitor hücre şeklinde gerçekleşir. Progenitor hücreler ileride bölünerek farklılaşmış hücrelere dönüşebilirler. Tek hücreli canlılarda ve omurgasızlarda, örneğin *Drosophila* yumurtalıklarında, asimetrik bölünme örnekleri görülmüştür (18).

Simetrik bölünmede ise, Kök hücre → Kök hücre + Kök hücre ya da Kök hücre → Progenitor hücre + Progenitor hücre olacak şekilde bölünür. Kök hücre + Kök hücre mi, Progenitor hücre + Progenitor hücre mi olacağını şans belirler; fakat uygun ortalama alınır, bölünmeler sonucunda eşit sayıda kök hücre ve progenitor hücre oluştuğu görülür. Buna rağmen bu ikinci tip bölünmelerin sonucunda dokuda kök hücre ve progenitor hücre sayıları eşit değildir; buna “popülasyon asimetrisi” denir. Ortalama olarak eşit sayıda kök hücre ve progenitor hücre oluşmuşken dokuda kök hücre ve progenitor hücre sayılarının farklı oluşunun nedeni, doku gereksinimlerine göre kök hücre ve progenitor hücre bölünme hızlarının değişebilmesidir. Genellikle dokularda progenitor hücrelerin sayısı kök hücrelerden çok daha fazladır. Memelilerin kendini yenileyebilen dokularının çoğu ikinci tip bölünme yapar ve popülasyon asimetrisi gösterir. Çok farklı olsalar da, bu iki bölünmede de geri kontrol (feedback) ve hücrelerarası etkileşim mekanizmaları söz konusudur. Hücre popülasyonlarının simetrik olmayışı çeşitli fizyolojik gereksinimlere yanıtı kolaylaştırır; bir yaralanmadan sonra kan ya da epidermis hücreleri gerektiğinde, daha çabuk oluşturulabilir (18).

## Bölünmelerdeki Kontrol Mekanizmaları

### 1-İç kontrol mekanizmaları

Asimetrik hücre bölünmesinden meydana gelen iki hücreden her biri, ötekinden farklı gizli bir gelişme gücü taşır. Bu güç iki şekilde sağlanır; hücre kaderini belirleyici öğelerin iki hücreye eşit olmayan dağılımı, ya da çevreden gelen farklılaştırıcı etkilerdir. Yapısal proteinler ve özellikle hücre iskeleti (sito-skeleton), hücre kaderini belirleyici öğelerin bölüşülmesinde önemli rol oynarlar. *Drosophila* duyu organı öncül hücrelerinin asimetrik bölünmesi, birçok gen grubunca kontrol edilir; bunlardan biri *Însc* gen grubudur. Kök hücrenin asimetrik bölünmesini “spektrozom” denen bir hücre cisimciği sağlar. Spektrozom hücre zarına bağlı hücre iskeleti proteinlerinden “spektrin”leri ve düzenleyici protein “siklin A” yı içerir. Spektrozom, mitoz mekiğine bağlanarak kök hücre bölünmesini yönlendirir. Spektrozom ayrıca kök hücre’nin kaderini belirlemede önemli olan moleküllerin yerini belirler ve onların progenitor hücrelere dönüşmesini sağlar (18).

### 2-Dış kontrol mekanizmaları

Kök hücrelerin çoğalmasını ve kaderini düzenleyen salgılar çok çeşitlidir. Bunlardan ikisi TGF-β’lar ve Wnt’ler. Wnt’ler, β-kateninleri içeren karmaşık bir yolla DNA kopyalanmasını etkinleştirir. Embriyondaki sinir kök hücre farklılaşması TGF-β grubundan en az iki madde ile olur. Örneğin kan yapımı ve melanin sentezi için kök hücre faktörü (SCF) ile onun bağlandığı tirozin kinaz gereklidir (18).

### Kök hücrelerinin kullanım alanları

Canlılarda önemli görevleri yerine getiren beyin, kalp, karaciğer gibi organlar ciddi hasarlar gördüklerinde doğal biçimde yenilenemezler. Kök hücreler bölünebilme ve farklılaşma yeteneğine sahip olduğu için hastalık veya yaralanma sonucu hasar gören organ ve dokuların yenilenmesinde kullanılabilirler. Günümüzde araştırmacılar organ naklinin yerini alabilecek ve organ nakli olanağı olmayan hastalar için kullanılacak kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar yapmaktadırlar. Kalp kasının yenilenmesi, diyabet, romatizma grubundaki hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları (Parkinson, Alzheimer), sinir sistemi ve omurilik yaralanmaları, karaciğer hasarları gibi bozukluklarda kullanılmaktadır. Klinik olarak, ortopedik kusurlar, kısırlık gibi bazı rahatsızlıklar ve deri hastalıklarında da kök hücre tedavisi daha fazla kullanılmaktadır (19,20).

### Kök hücrelerinin kullanıldığı diğer hastalıklar

Akut ve kronik lösemiler, myelodisplastik sendromlar, kök hücre bozuklukları, myeloproliferatif, lenfoproliferatif ile fagosit bozukluklar, lipozomal depo hastalıkları, konjenital (kalıtsal) bağışıklık sistemi hastalıkları gibi bozukluklar için de kök hücre tedavileri kullanılmaktadır (19,20).

Sonuç olarak; günümüzde çözümü olmayan pek çok hastalığın tedavisinde kök hücrelerden yararlanılabilir. Bu bakımdan kök hücre teknolojisi, bir hücrenin ölmesi ya da görevini yapamaması sonucu gelişen hastalıkları ( Diyabet, Parkinson, Alzheimer vb), yanmış vücut dokularının onarımını, organ nakillerini, bağışıklık sistemiyle ilişkili hastalıkların, kimi kanser türlerinin ve kalp kaslarının yenilenmesi gibi daha birçok hastalığın tedavisi için umut verici olacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Kök Hücreleri. Erişim: <http://www.Ttb.org.tr/TD/TD125>. Erişim Tarihi: 27.10.2006
- 2- Şahin F, Saydam G, Omay SB (2005). Kök Hücre Plastisitesi ve Klinik Pratikte Kök Hücre Tedavisi. *The Turkish Journal of Hematology and Oncology*. 15: 48-57.
- 3- Thore CB, Sudheer S, Janke D, Jagodzinska J, Jung M, Adjaye J (2008). The Origins of Human Embryonic Stem Cells: A Biological Conundrum. *Cells Tissues Organs*. 188: 9–22.
- 4- Kök Hücreleri. Erişim: <http://www.thehealthnews.org/tr>. Erişim Tarihi: 27.10.2006
- 5- Embriyonik Kök Hücreler ve Potansiyel Uygulama Alanları. Erişim: <http://www.tupbebek-genetik.com/kokhucre>. Erişim Tarihi: 27.10.2006
- 6- Stem Cell Basics. Erişim: <http://www.eurekaalert.org>. Erişim Tarihi: 27.12.2008
- 7- Kansu E (2005). Kök Hücre Biyolojisi ve Plastisitesinde Güncel Kavramlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 36:191-197.
- 8- Kansu E. Stem hücre plastisitesi. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi. 18-22 Mayıs 2004.
- 9-Stem Cell. Erişim: <http://www.stemcellresearchnews.com>. Erişim Tarihi: 27.12.2008
- 10- Kaufmann DS (2001). Stem Cells. *Proct. Natl. Acad. Sci*. 98:10716-21.
- 11- Brustle O. (1997). Stem Cells. *Proct. Natl. Acad. Sci*. 94 (26) : 14809-14.
- 12- Aktaş Y, Aydoğdu S, Diker E (2003). Kardiyovasküler Tedavide Yeni Ufuklar: Hücresel Kardiyomioplasti ve Kök Hücre Transplantasyonu. *Anadolu Kardiyol Derg*. 3: 340-7.
- 13- Prockop DJ (1997). Marrow Stromal Cells As Stem Cells For Nonhematopoietic Tissues. *Science*. 276:71-4.
- 14- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC (1999). Multilineage Potential Of Adult Human Mesenchymal Stem Cells *Science*. 284:143-7.
- 15- Wang JS, Shum-Tim D, Galipeau J, Chedrawy E, Eliopoulos N, Chiu RC (2000). Marrow Stromal Cells

For Cellular Cardiomyoplasty: Feasibility And Potential Clinical Advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 120:999-1006.

16- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S (2001). Bone Marrow Cells Regenerate Infarcted Myocardium. *Nature*. 410:701-5.

17- Kök Hücre Teknolojisi. Erişim: <http://www.kokhucre.com>. Erişim Tarihi: 27.10.2006

18- Alsan S. (1998). Yeni Bin Yıllın Tedavi Araçları: Kök Hücreler. *Bilim ve Teknik Dergisi*. 1-7.

19- I. Ulusal klinik Pratikte Kök Hücre ve Gen Tedavisi Kongresi. Erişim: <http://www.kokhucre2004.org>. 7-9 Mayıs 2004. Erişim Tarihi: 27.10.2006

20- Kök Hücre İle İlgili İşlemler. Erişim: <http://www.babycordturkey.com>. Erişim Tarihi: 27.10.2006

Yazışma Adresi: **Araş. Gör. Hakan SAĞSÖZ**

Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Diyarbakır/TÜRKİYE

Tel: 04122488020 Fax: 04122488021

e-mail: [hsagsoz@dicle.edu.tr](mailto:hsagsoz@dicle.edu.tr)