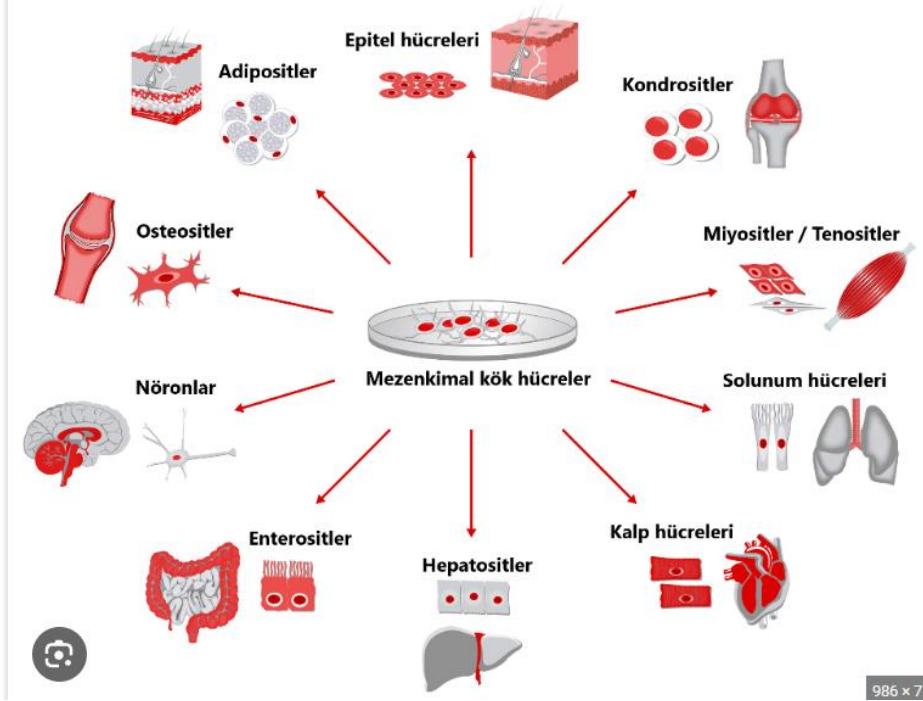


# KÖK Hücre



**Prof. Dr. Erol KOÇ**

**Dermatolojide ve Kozmetolojide Gelişmeler Kongresi 2023**

**23-26 Mayıs 2023, Antalya**

- **Bu sunumumla ilgili herhangi bir firma ile herhangi bir ticari bağlantım YOKTUR.**
- **Hasta video ve fotoğraflarının olduğu yansılarının fotoğraflarının ÇEKİLMEMESİ rica olunur.**

# KÖK HÜCRE Nedir?

- **Biyolojide en heyecan verici keşiflerden biri!!!**
- **İnsan vücudunda bulunan, diğer yapılara dönüşebilen ve çoğalabilme özellikleriyle kendilerini devamlı yenileyebilen hücreler...**
- **Yüksek farklılaşma yeteneği**
- **Düşük immünojenisite**
- **İmmün baskılayıcı özellikleriyle (lenfosit proliferasyonunu engeller)**  
**Rejeneratif Tıbbın** birçok alanında kullanılırlar.

# KÖK HÜCRE Tanım

- Kök hücrelerinin bir diğer özelliği de klon oluşturması  
Yani, tek bir hücreden çok sayıda yeni kök hücre oluşturmasıdır.
- **Kısa bir tanımla kök hücreler; vücudun başlangıç yani öncü hücreleridir.**
- Kök hücreler bir çeşit iç onarım sistemi gibi!!!
- Bağırsak iç yüzeyini kaplayan mukozanın birkaç günde bir, cildin 3 haftada bir, karaciğerin 300 günde bir yenilenmesi bu hücreler ile olmakta.
- Kök hücreler; aynı zamanda çok genç, hızlı bölünür ve çok hareketli!!

# KÖK HÜCRE TEDAVİSİ Tanım

- **Kök hücre tedavisi;** vücudun yağ dokusu veya kemik iliği gibi yerlerden izole edilerek dokunun/hücrelerin vücudun başka bir yerine enjekte edilmesi sonucunda, vücudun kendi iyileşme potansiyelini ortaya çıkarmayı amaçlayan bir tedavi yöntemi
- **Kök hücrenin ana işlevi koruma ve doku tamiridir.**

# **KÖK HÜCRE TEDAVİSİ KULLANIM ALANLARI**

- **Ortopedi ve Travmatoloji**
  - Travmatik ve dejeneratif eklem hastalarının tedavisinde,
  - Avasküler Nekroz tedavisinde,
- **Cerrahi**
  - Fistül yaralarının kapanmasında,
  - Diyabetik ayakta amputasyonların tedavisinde,
  - Yara iyileşmesinde,
- **Estetik, Kozmetik, Dermatolojik**
  - Skar tedavisinde,
  - Estetik amaçlı dolgu maddesi olarak,
  - Rejenerasyonda, saç dökülmelerinde.
- **Üroloji & Kadın Doğum (Üreme sağlığı);**
  - Erektile Disfonksiyonda
  - IVF/Tüp Bebek tedavisinde

# KÖK HÜCRE TİPLERİ

- Kök hücreleri farklılaşma potansiyellerine göre sınıflandırılırsa;

1. Totipotent Hücreler

2. Pluripotent Hücreler

3. Multipotent Hücreler

4. Unipotent Hücreler

Totipotent Kök Hücre  
Fetal Zigot



Embryonal/Embriyonal  
olmayan doku ve hücreler



Pluripotent Kök Hücre



Ektoderm  
Endoderm  
Mezoderm  
Germline



Multipotent Kök Hücre

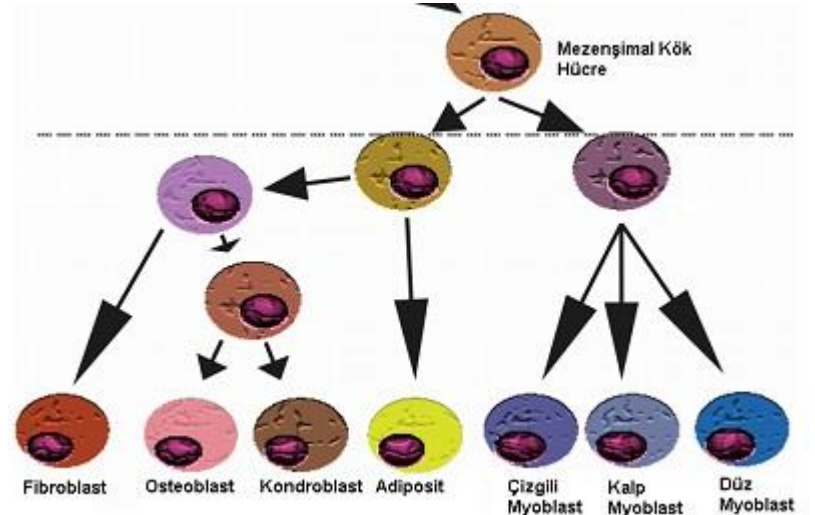


Mezodermal

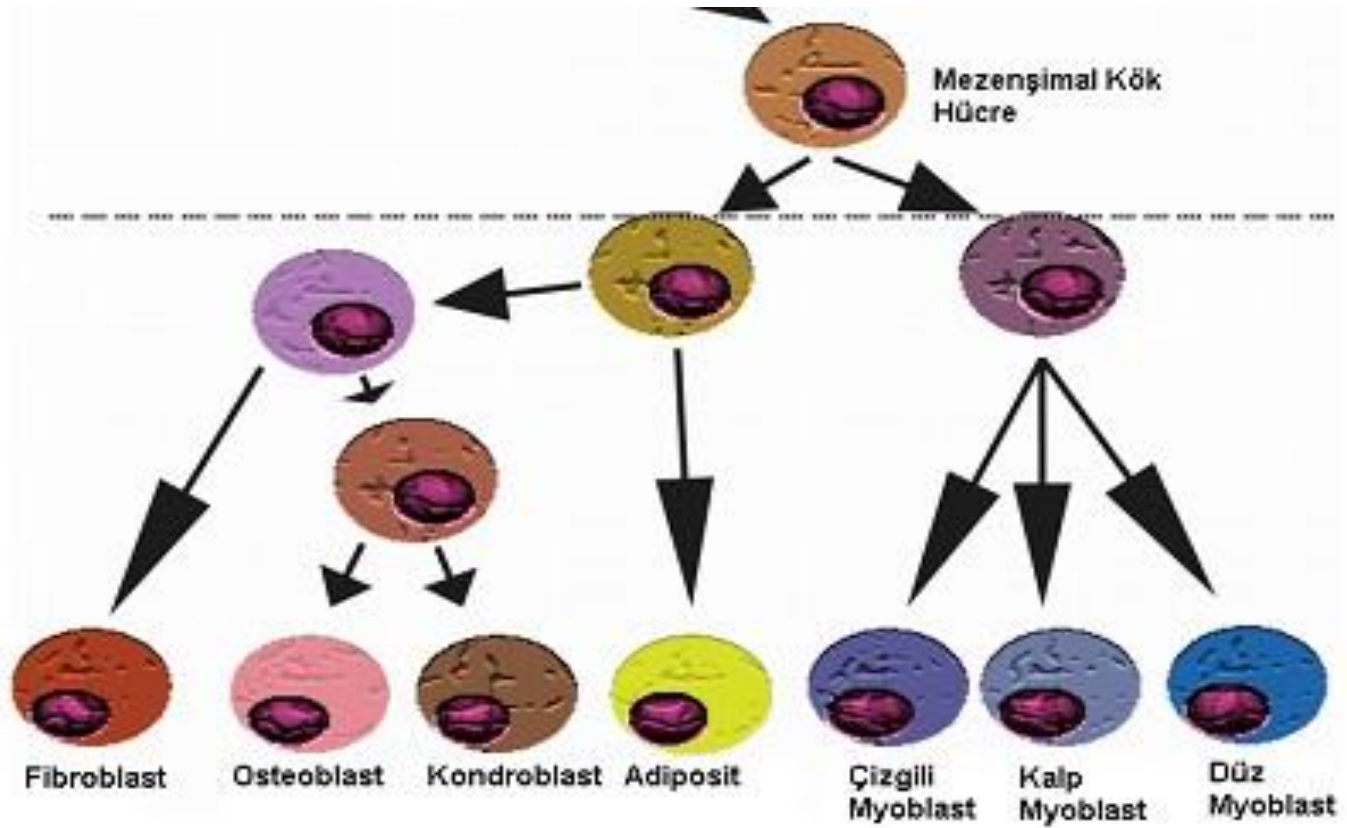


Hemapoetik Kök hücre

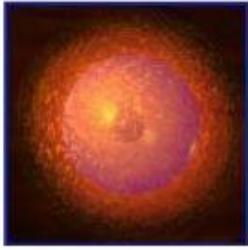
Mezenşimal Kök Hücre



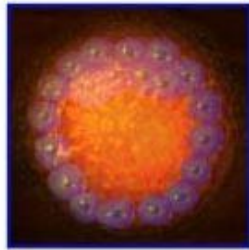




# KÖK HÜCRE TİPLERİ



Tek Embriyo hücresi



Embriyonik hücreler



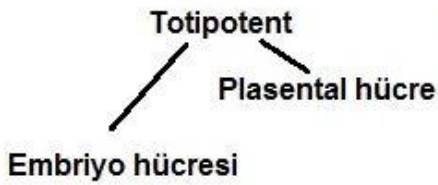
Göbek kordonu  
Plasental Kök hücre



Yenidoğan



Erişkin



Pluripotent

Multipotent

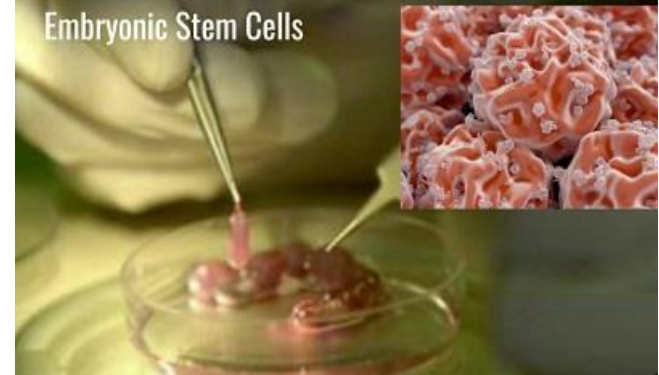
Multipotent

# KÖK HÜCRE TİPLERİ

	<b>TOTİPOTENT</b> Tam-Yetili	<b>PLURİPOTENT</b> Çok-Yetili	<b>MULTİPOTENT</b> Birkaç-Yetili
<b>Görelî yetkinlik</b>	Yüksek	Orta	Düşük
<b>Üretebildiği hücre çeşitleri</b>	Tüm hücre tiplerine dönüşebilir	Üç germ katmanındaki hücrelerin hepsine dönüşebilir	Sınırlı bir yelpazedeki hücre çeşitlerine dönüşebilir
<b>Terminoloji</b>	Toti = Tüm	Pluri = Çok	Multi = Birkaç
<b>Örnekler</b>	Zigot, erken morula	Embriyonik kök hücreler, İndüklenmiş pluripotent kök hücreler	Kan yapıcı kök hücreler, nöral kök hücreler, mezenkimal kök hücreler
<b>Bulunduğu yer</b>	Döllenmiş yumurtanın ilk hücrelerinde	Blastokistin iç kitle hücrelerinde	Çoğu dokuda
<b>Tamyeti genlerinin ifadesi</b>	+++	++	+
<b>Soya özgü genlerin ifadesi</b>	+	++	+++
<b>Araştırmada kullanmanın iyi yanları</b>	Yalıtması ve yetiştirilmesi kolay	Yalıtması ve yetiştirilmesi kolay	Daha az ahlakî sorun, aynı hastadan alınırsa daha az bağışıklık tepkisi olasılığı
<b>Araştırmada kullanmanın kötü yanları</b>	Ahlakî meseleler	Ahlakî meseleler, teratoma oluşumu	Yalıtması zor, farklılaşması sınırlı, kıt

# KÖK HÜCRE

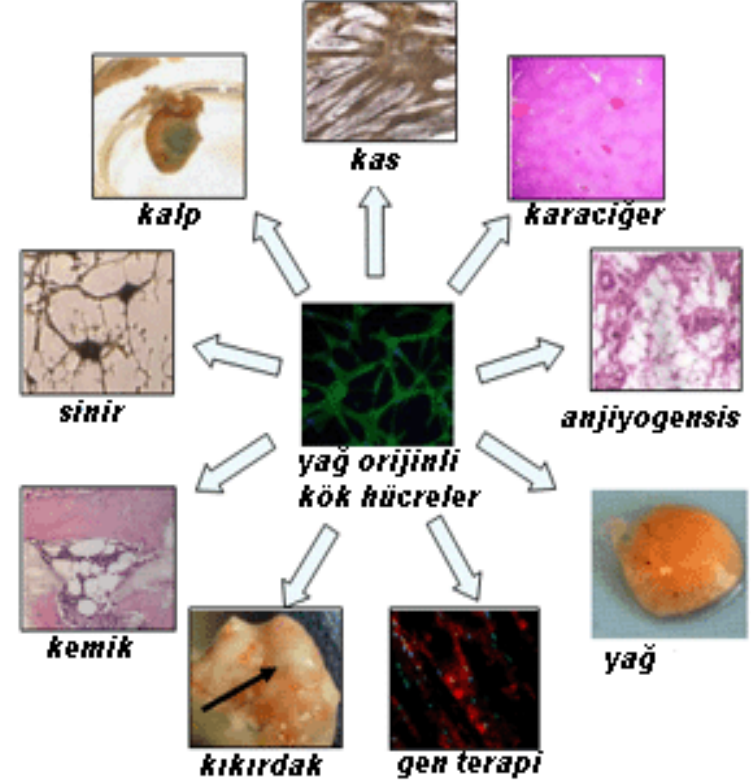
- Erişkin Kök Hücre Tipleri
  - Fetal kök hücreler (Umbilical kord kanı)
  - Amniyotik kök hücreler
  - Hematopoetik kök hücreler
  - Mezenkimal kök hücreler



# KÖK HÜCRE

## Nereden üretilir?

- i. Göbek Kordonundan,
- ii. Amniyon zarından,
- iii. Plasenta'dan,
- iv. Kemik Hücrelerinden,
- v. **Yağ Dokusundan**



## ERİŞKİN KÖK HÜCRE KAYNAKLARI





- **Erişkin kök hücreler aşağıda tanımlanan özellikleri ile kök hücre çalışmaları için daha avantajlı görünmekte.**
  - Tamamen olgun dokulardan elde edilmekte bu nedenle embriyonal kaynaklarda olduğu gibi tartışmalı değil ve hiçbir etik problem yaratmaz.
  - Farklılaşma potansiyelleri iyi
  - **Daha az teratojenik (Tümör oluşumuna daha az eğilimli)**
  - Doğaları gereği immünosupresan'dırlar, yani tedaviden sonra güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşmaz bu nedenle reddedilme olasılığı düşük ve immün sistemi baskılayacak ilaçların kullanılması gerekmez.
  - Saf bir mezenkimal kök hücre elde edildiğinde aynı kişiye ya da başka bir kişiye bile nakli mümkündür.

# Mezenkimal Kök Hücreler

- Günümüzde elde edilme yöntemleri daha kolay olduğu için
  - Yağ dokusu mezenkimal kök hücreler(Adipose-Derived MSCs-ADMSC)
  - Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler (Bone marrow MSCs-BmMSCs) sık kullanılmakta.
- Bu ikisi arasında en zengin ve en kolay mezenkimal kök hücreler **YAĞ DOKUSUNDAN** elde edilmektedir.





# **MEZENKİMAL KÖK HÜCRE (MKH, MSC)**

- **Mezenkimal Kök Hücre'nin temel 4 özelliği;**
  - 1- Osteokondrojenik farklılaşma kabiliyeti**
  - 2- Kemik iliğinde kök hücreleri destekleme yeteneği**
  - 3- İmmün baskılayıcı olmaları**
  - 4- Trofik etkileri**
- **Allojenik ve otolog kök hücre nakillerinde MKH'nin nötrofil ve trombosit yamanma'sını (hasarlı bölgeyi kapama) hızlandırdığı gösterilmiştir.**

# MEZENKİMAL KÖK HÜCRE (MKH)

Henüz tam belirlenememekle beraber tipik yüzey belirteçleri/antijenleri sayesinde MKH'ler çok farklı ve etkili görev alır;

- CD34(-); Konsantre Büyüme Faktörü
- CD45(-); Mezenkimal Stromal Hücre Markerı (Lökosit ortak antijeni)
- CD29; Mezenkimal Stromal Hücre Markerı (VLA- $\beta$  – Very late Antigen- $\beta$ )
- CD44; Mezenkimal Stromal Hücre Markerı (Hyaluronate Reseptörü)
- CD71; Mezenkimal Stromal Hücre Markerı (Transferrin reseptörü)
- **CD73 (SH3/SH4); Mezenkimal Stromal Hücre Markerı**
- **CD90; Mezenkimal Stromal Hücre Markerı (Thy-1)**
- **CD105 (SH2); Mezenkimal Stromal Hücre Markerı (Endoglin)**
- CD106; Mezenkimal Stromal Hücre Markerı (Vasküler hücre yapışma molekülü)
- CD124; Büyüme Faktörü (Interleukin-4 reseptör)

# MEZENKİMAL KÖK HÜCRE (MKH)

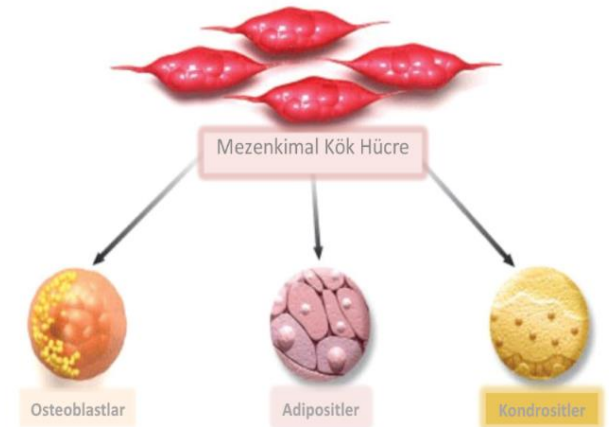
- **MKH sayısı yaşla birlikte azalır.**
  - **Yenidoğanın kemik iliğinde her 10.000 çekirdekli hücreden 1'i MKH iken,**
  - **Ergenlik yıllarında bu sayı 100.000'de 1,**
  - **30 yaşında 250.000'de 1,**
  - **50'li yaşlarda 400.000'de 1,**
  - **80'li yaşlarda 2.000.000'da 1'e düşmektedir.**
- **Yağ dokudan elde edilen MKH'de yaşla azalmakla beraber hücre kalitesinde bozulma olmamaktadır.**

# MEZENKİMAL KÖK HÜCRE (MKH)

- MKH'lerin perivasküler bölgede kan damarları ile bağlantılı olarak yer aldığı düşünülür.
- Yağ dokusu kapiller damarlardan zengin olduğu için, bu bölge MKH'ler için iyi bir depodur.
- Yağ dokusundan izole edilmiş MKH'ler için  
Adipoz Doku Kökenli Kök Hücreler (ADSC-Adiposit Derived Stem Cell) en değerli...

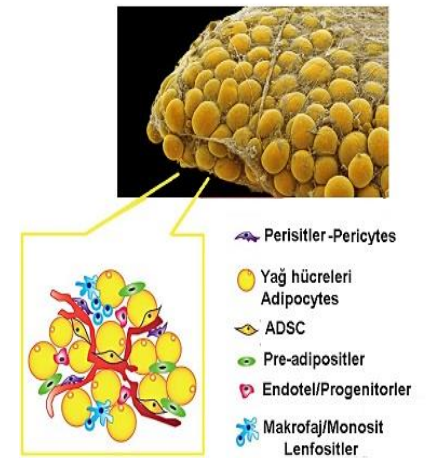
# ADSC (Adipoz Kökenli Kök Hücre)

- ADSC'ler, fibroblastlara, adipositlere, miyositlere, kondrositlere ve osteositlere dönüşme kapasitesine sahiptir.
- ADSC'ler;
  - Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF),
  - Hepatosit büyüme faktörü (HGF),
  - İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerini salgırlar.



# ADSC (Adipoz Kökenli Kök Hücre)

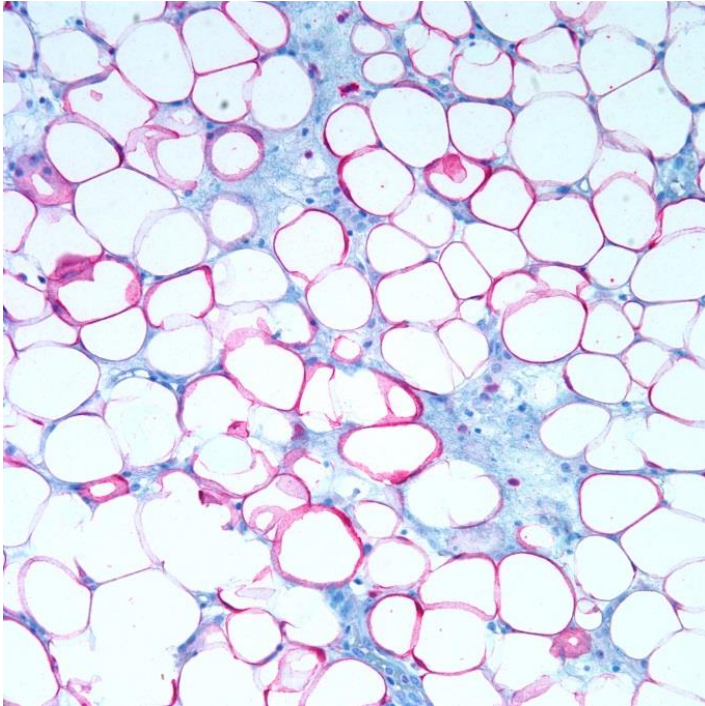
- Erişkin adipoz kök hücreler: Multipotent;
- Mezenkimal kök hücreler: Pluripotent...
- Pluripotent: Herhangi bir hücre tipine farklılaşabilir.
- Multipotent: Hücrelerin alt tiplerine farklılaşabilir.



# NEDEN ADİPOZ DOKU

MKH'lerin tercih edilen kaynağı olarak yağ dokusu

Son çalışmalarda yağ dokusunun içinde **kemik iliğinden çok daha fazla kök hücre** bulunduğu saptanmıştır.



**Table 1 MSC and CFU-F concentrations and frequency derived from adult and near-fetal tissues**

<i>Human tissue source</i>	<i>Native CFU-F concentration range per ml of fluid/tissue</i>	<i>MSC frequency range (CFU-F/10<sup>6</sup> nucleated cells)</i>	<i>References</i>
Bone marrow aspirate	109–664 <sup>a</sup>	10–83	91,183–187
Adipose/lipoaspirate	2058–9650	205–51 000	98,184,188–190
Dermis	Not reported	74 000–157 000	89
Umbilical cord blood	0.06	0–0.02	184,185,191,192
Peripheral blood	0	0–2 <sup>b</sup>	185,192,193
Synovial fluid	4–14	2–250	92,194
Amniotic fluid	3	9.2	195

<sup>a</sup>Based on average of  $8 \times 10^6$  nucleated cells per ml bone marrow aspirate.<sup>183</sup>

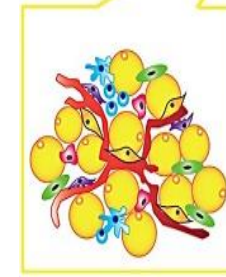
<sup>b</sup>Occurance of CFU-F in peripheral blood requires systemic treatment with GCSF.

# Lipoaspirasyon

- Karın ya da basen bölgesinde küçük bir alanda lokal anestezi altında 40-200 cc yağ dokusu
- Santrifüj...
- Yağ dokusundan kök hücre ayrıştırılır.
- 50-100 cc kan alınarak PRP
- Kök hücre ile PRP birleştirilir, böylece kök hücreler aktive edilmektedir. Bu aktivasyon % 50 civarında.
- Sonrasında özel işlemlerle aktivasyon % 90 lara kadar çıkarılmakta
- En son elde edilen aktive kök hücreler hastanın cildine uygulanmakta...

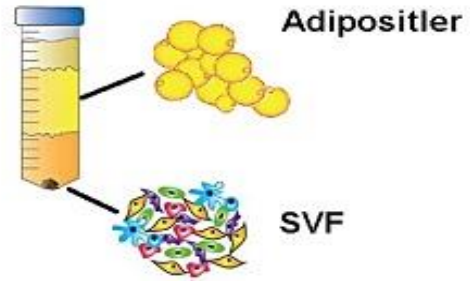
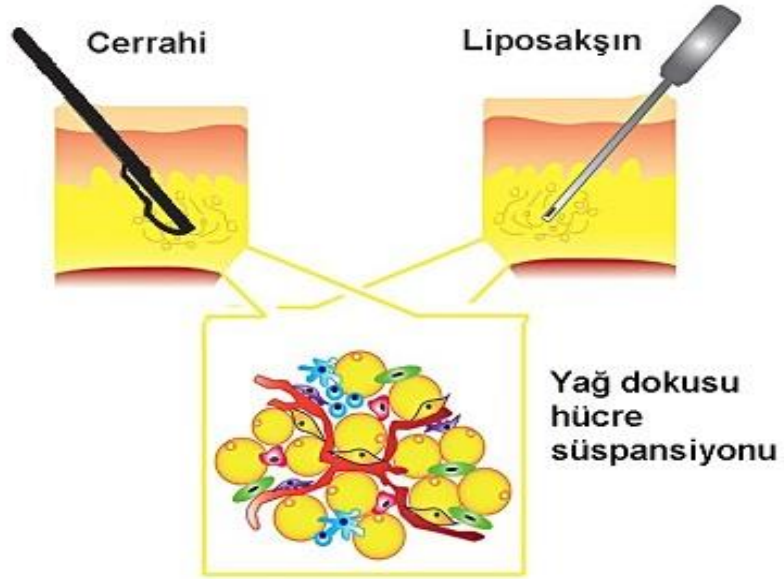


- Yağ dokusunda bulunan yağ hücreleri-adipositler doku volümününün % 90'ını, dokuda bulunan toplam hücrelerin % 65'ini oluşturmakta.
- Adipositler dışında;
  - yağ öncül hücreleri-preadipocytes,
  - fibroblastlar,
  - damar düz kas hücreleri,
  - endotel hücreler,
  - monosit/makrofaj ve lenfositler gibi kan hücreleri, perisitler gibi,
  - destek /damarsal doku bölümü-Stromal Vascular Fraction (SVF) olarak tanımlanmakta.
- Yağ dokusu erişkin mezenşimal kök hücreler olan ADSC hücreleri bu grupta yer almakta.



- Perisitler -Pericytes
- Yağ hücreleri Adipocytes
- ADSC
- Pre-adipositler
- Endotel/Progenitorler
- Makrofaj/Monosit Lenfositler

- **1 gr yağ dokusunda yaklaşık 5000 üzerinde mezenşimal kök hücre-ADSC varlığı...**
- **Bouquest ve ark. çalışmalarında 300 ml aspirasyon ile alınan yağ dokusunda 10.000 ADSC sayısından;**
- **Francis ve ark. ise 250 ml aspirasyon ile alınan yağ dokusunda 250.000 ADSC sayısından bahsetmekte.**
- **1 gr yağ dokusunda 2 milyon stromal vasküler hücre bulunmakta.**
- **ADSC bunun % 5-10'unu oluşturmakta.**
- **Burada birinci öncelik elde edilen 1 gr.lık lipoaspirasyon hücre süspansiyonunda % 80 üzerinde canlı hücrelerin olduğu yarım milyon ile bir milyon arasında hücrenin elde edilmesidir.**



# Lipoaspirasyon H¼cre S¼spansiyonundan SVF ve ADSC Elde Edilme Y¼ntemleri

- **Enzimatik**
- **Mekanik**

## Lipoaspirasyon Doku Süspansiyonu



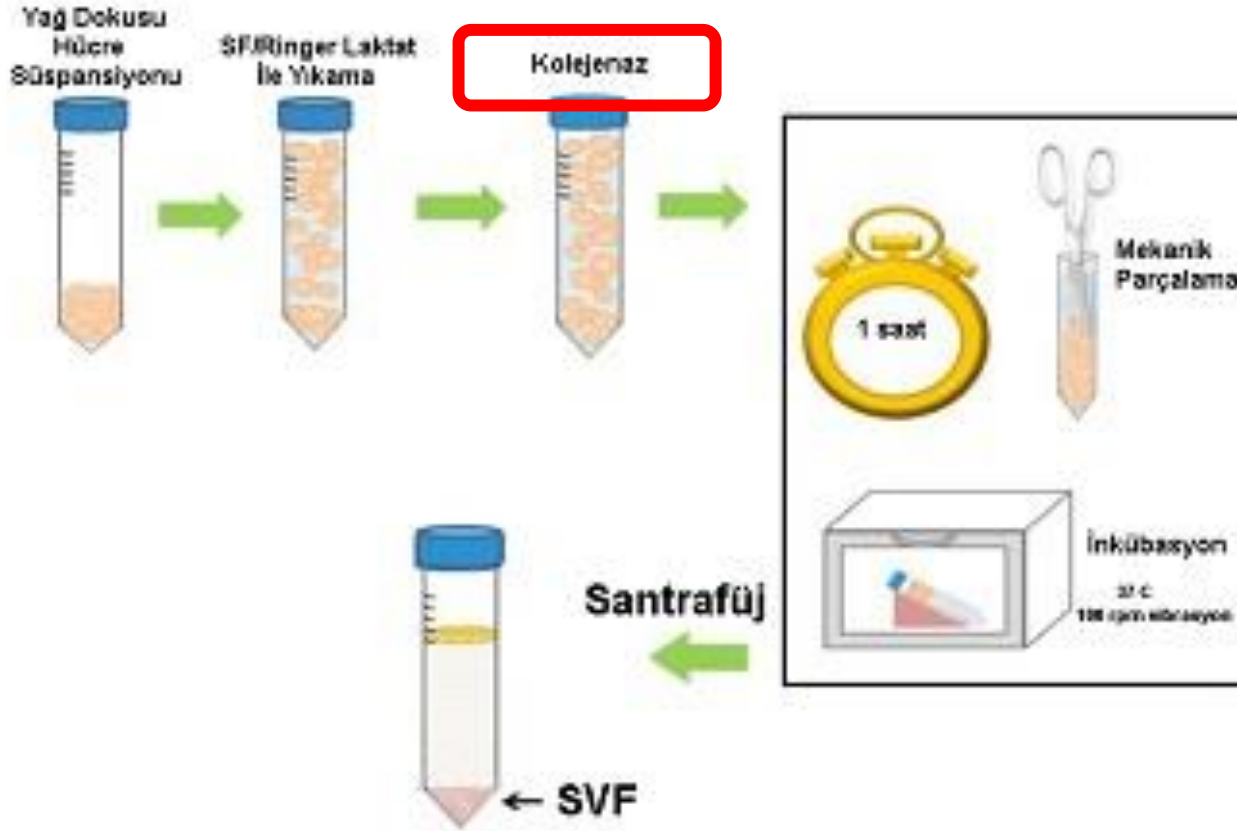
## Bekleme ve Santrifüj Sonrası



## Dekantasyon



# Enzimatik



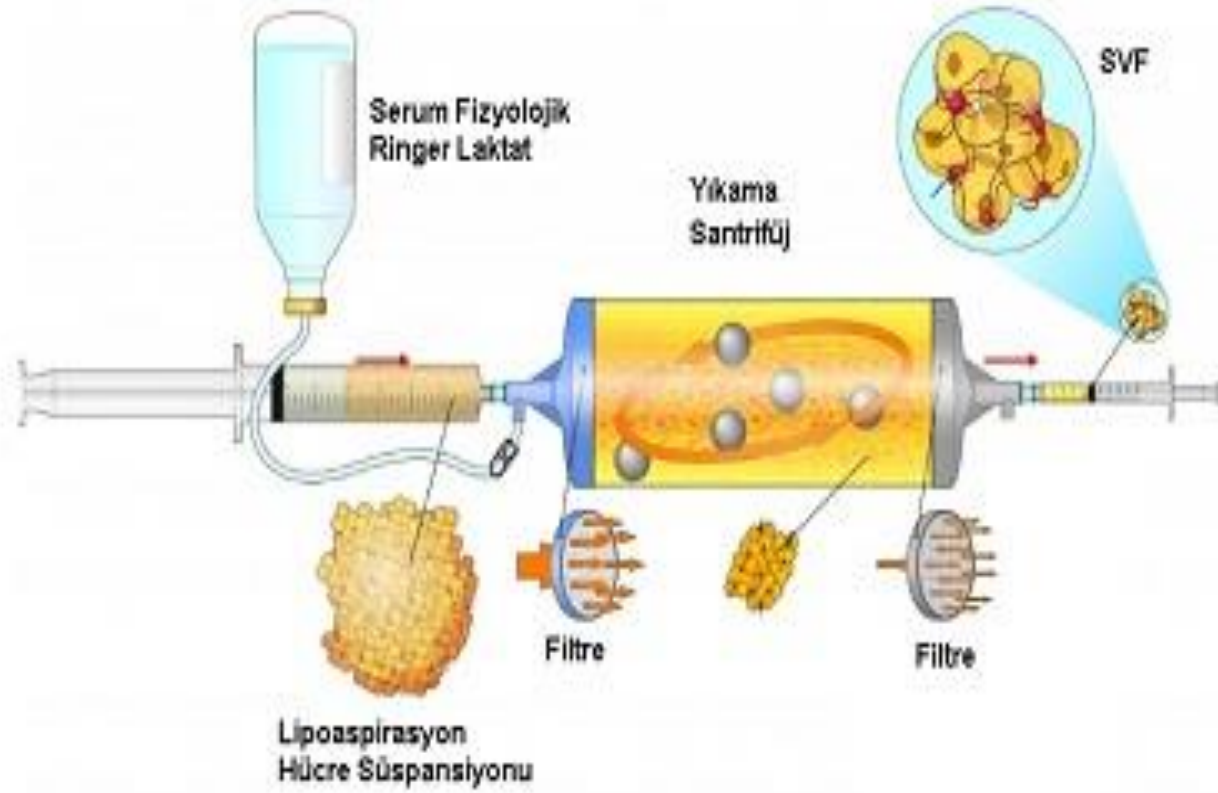
# Mekanik Yöntem

- Enzimatik yöntemin uzun sürmesi, pahalı olması ve içeriğinde kalan kolejanazın yan etki riskleri nedeni ile SVF elde edilmesinde mekanik yöntemler kullanılmakta.
- Enzim yok, yağ dokusu süspansiyonundan tamamen kapalı ve steril koşullarda steril serum fizyolojik yada Ringer laktat ile yıkama, filtrelerden geçirme, vibrasyon ve santrifüj ile SVF hücreleri adiposit hücrelerden ayrılmakta.
- Bu yöntemle 1 cc yağ dokusu süspansiyonunda 10.000-240.000 SVF hücresi elde edilmekte.
- SVF tüm dokularda bulunan destek doku ve damarsal yapıları tanımlamakta

## **Mekanik Yöntem**

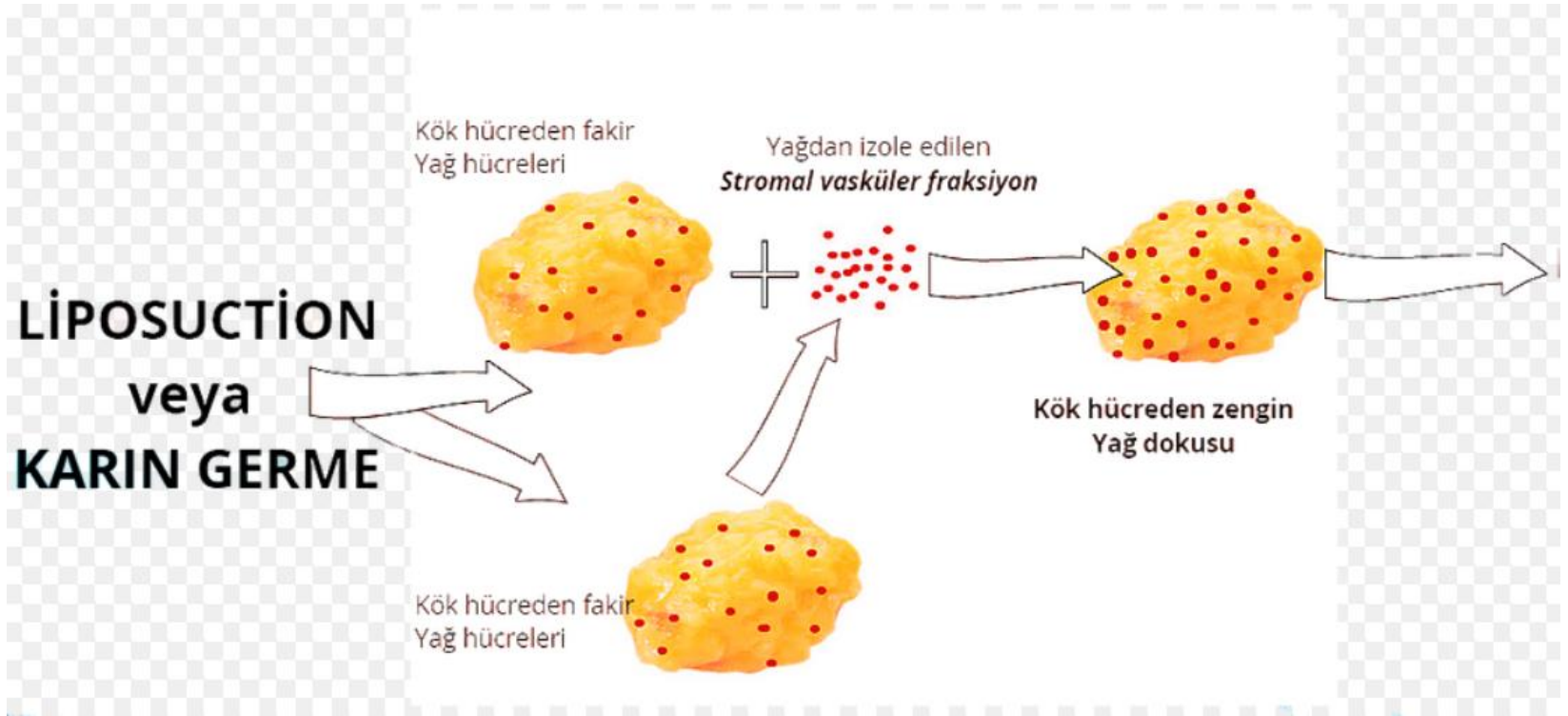
- **Bu nedenle SVF içeriklerinde fibroblastlar, hematopetik kan hücreleri, endotel hücreler, perisitler, peri adipositler ve ADSC bulunmakta. Elde edilen SVF içerisinde ADSC oranı % 5-10 arasındadır.**
- **Bu nedenle SVF'in kök hücre gibi tanımlanması son derece yanlış ve etik olmayan bir tanımlamadır.**
- **100 ml yağ dokusu süspansiyonundan bu yöntemle  $6.25 \times 10^5$  ADSC hücre elde edilmekte (totalin % 5'i).**





# STROMAL VASKÜLER FRAKSİYON (SVF)

Yağ dokusundan çeşitli yöntemlerle elde edilen, kas-iskelet sistemi dokularının onarım ve rejenerasyonunda kullanılacak homojen hücre topluluğu



# **STROMAL VASKÜLER FRAKSİYON (SVF)**

- **SVF'in;**
  - **Anjiyojenik,**
  - **İmmün düzenleyici (anti-inflamatuvar),**
  - **Farklılaşmayı tetikleyici,**
  - **Ekstrasellüler doku onarımını uyarıcı özellikleri vardır.**
- **Rejenerasyon ve onarım mekanizmaları...**
- **SVF; zengin çeşitlilikteki kök hücrelerin yanı sıra, birçok büyüme faktörlerini (EGF, VEGF, bFGF) de içerir.**

## Mikrolizer, Filtreler

- **Milifat;** 2400  $\mu\text{m}$  18G ile, min 5 kez. Yüksek volüm gerektiren uygulamalarda.
- **Microfat;** 1200  $\mu\text{m}$  21G ile, min 5 kez, derin kırışıklıklarda.
- **Nanofat;** 600  $\mu\text{m}$  30G ile, min 5 kez, intradermal ve saç uygulamalarında...



18G  
Yüksek volüm gerektiren uygulamalar



21G  
Derin kırışıklıklar



30G  
Intradermal ve saç

## Yağ dokusunun alındığı ideal vücut alanı

- Yağ dokusunun alınabileceği ideal vücut alanı çok tartışmalı olmakla birlikte ideal alanın **karın alt kısmı ve uyluğun iç kısmı...**

## Kök hücre ve hasta yaşı arasındaki ilişki

- **Genç yaşlarda daha iyi**
- **Yaşlandıkça verim azalıyor**
- **Mezenkimal kök hücreler de zamanla yaşlanmakta (iç veya dış faktörler)**

## **Kilo fazlalığı/obezite ile ADSC ilişkisi**

- Vücut kitle indeksi-BMI arttıkça (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) ADSC hücrelerin fonksiyonel kapasiteleri **azalmakta**.

## **Cinsiyet ve ADSC arasındaki ilişki**

- Kadın ve erkek cinsiyetleri arasında ADSC arasında fark yok...
- ADSC hücreleri yüzeyinde işaretleyiciler karşılaştırıldığında; CD34, CD44, CD54, CD73, CD80, CD90, CD105, CD106, CD166 ve STRO-1 gibi, küçük farklılıklar gösterilmiştir. Sadece STRO-1 **kadınlarda erkeklerden daha yüksek** olarak bulunmuştur. Bunda östrojen-androjenin neden olabileceği düşünülmekte.

## **Kadınlarda Menapoz ve ADSC ilişkisi**

- Kadınlarda **genç yaşlarda ve 45 yaşından önce** ADSC fonksiyonları düşük düzeyde daha iyi...

## Derinin Yenilenmesi-Gençleşmesi ve Yara İyileşmesi

- ADSC ve SVF'nin PDGF, VEGF, FGF, KGF, HGF ve TGF- $\beta$ 1 gibi büyüme faktörleri açısından zengin olduklarını bunların deride fibroblastlarda tip I,III kolajen ile fibronektin sentezini arttırdığı yine fibroblastlarda kolajenaz ve matrix metalloproteinaz 1 (MMP1) sentezini baskıladığı gösterilmiştir.
- Volümetrik etki
- Cildin kalitesinde artış, ince ve derin kırışıklıkların düzelmesi...
- Son yıllarda ADSC ve SVF'nin melanogenezisi baskıladığı için pigmentasyonda-lekede kullanılabileceği anlamına gelmekte.

## **Saç Dökülmelerinde-Alopeside Kullanımı**

- **ADSC / SVF saçlı deride folliküllerde anlamlı etki...**
- **Saç foliküllerini büyümesini düzenledikleri (içeriklerindeki büyüme faktörleri ve düzenleyiciler ile) yeni saç follikülü oluşumunu sağlar, saçları kalınlaştırır.**
- **Saçlı deriye direkt enjeksiyon, mikro-iğneleme sonrası topikal kullanımı şeklinde...**



- Hastanın kendisinden elde edilen bu iki içerik birleştirildiğinde; **PRP + SVF** "plateletten zengin stroma" olmakta ve **PRS** olarak kısaltılmakta.
- Kadın ve erkeklerde androjenetik alopeside saçlı deri ön, tepe ve vertex bölgesine **PRS** enjeksiyonu yapılmakta.
- 0,5-1 cm aralıklar ile her uygulama alanına 0,01 mL **PRS...**



	Trikogram Alanı PRS uygulama alanı	TRİKOGRAM	DANSİTE
TEDAVİ ÖNCESİ			135 ± 10
6. HAFTA			168 ± 11
12. HAFTA			189 ± 12

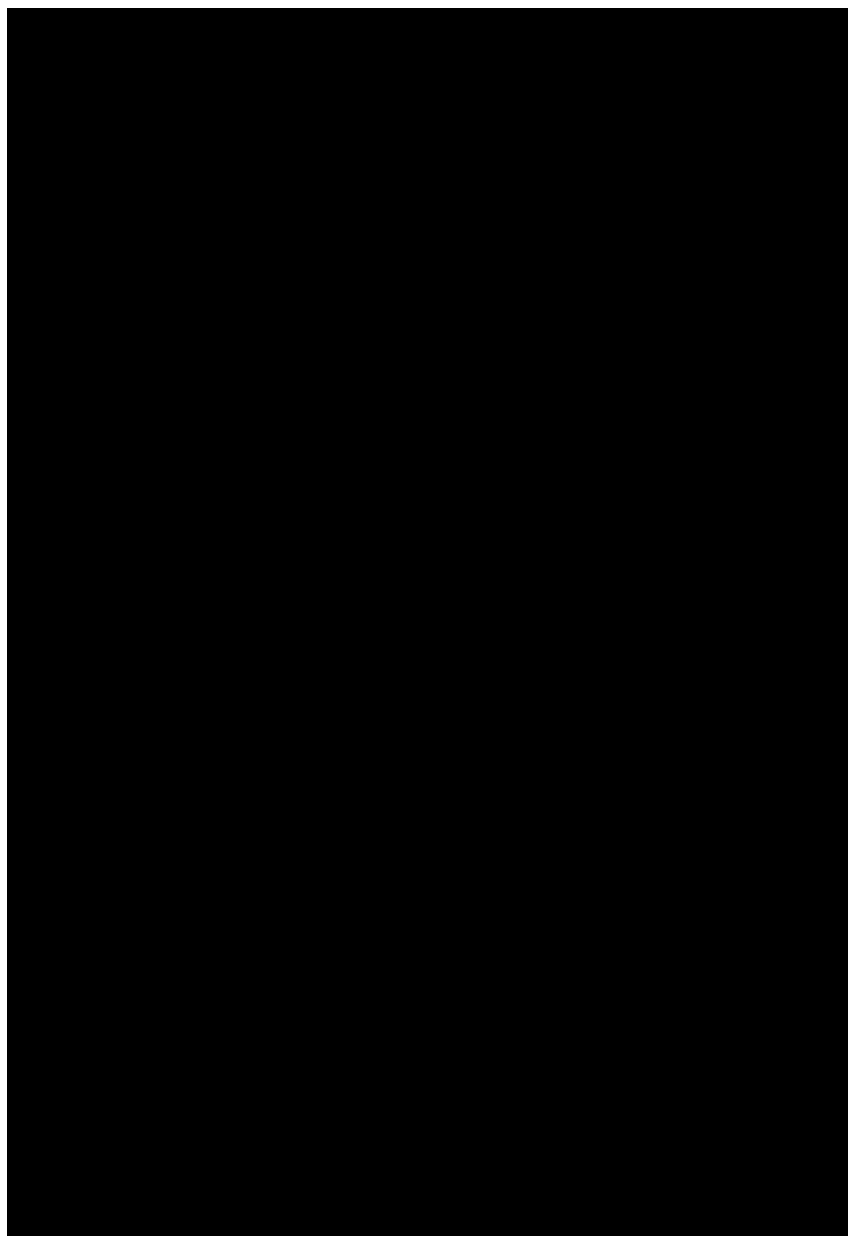
# Kordon Kanı

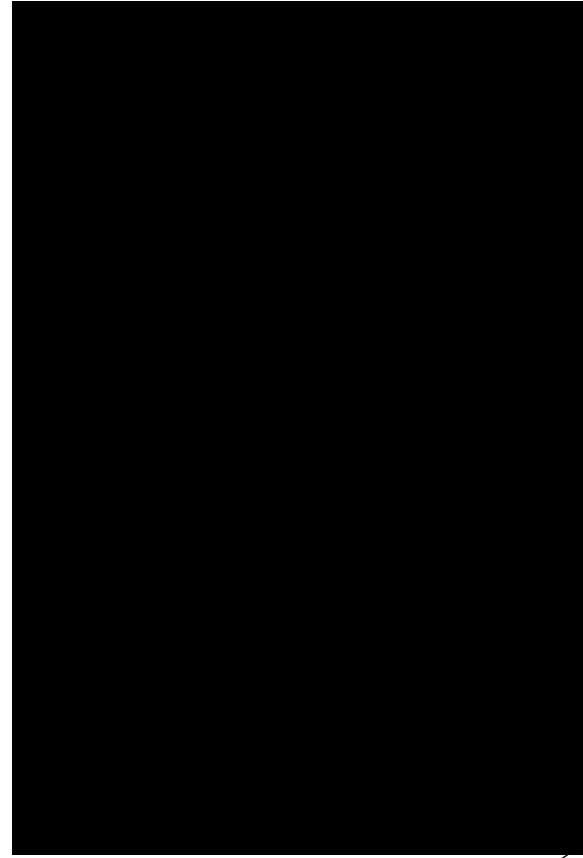
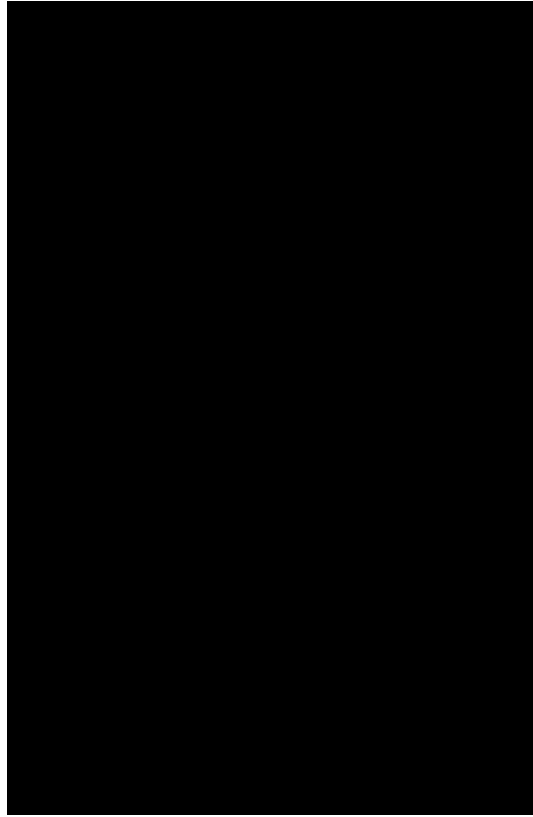
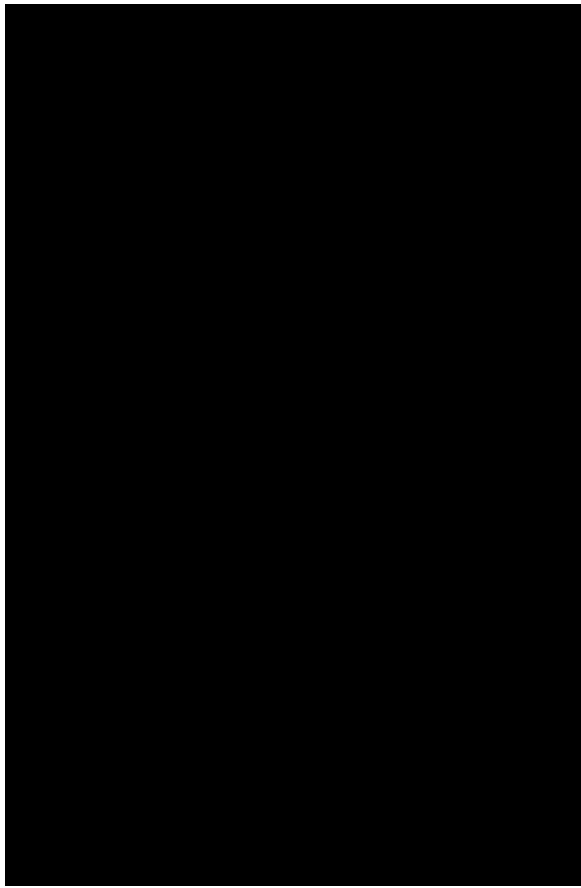
- Kordon kanı kök hücre elde etmek için iyi bir kaynak
- Bebek doğarken alınan kan  $-196^{\circ}\text{C}$ 'de çok uzun süre kullanıma hazır olarak saklanabilir.
- Kordon kanından elde edilen kök hücreleri embriyolojik kök hücreleri kadar farklılaşma yeteneğine sahip değildir.
- Yalnızca ait olduğu kişi için kullanılmaktadır, ancak teorik olarak doku uyuşması durumunda başka kişiler için de kullanılabilir.
- Kordon kanının bugün için kullanımı sınırlıdır.
- İstatistiklere göre her 3000 kişiden birinin kendi kordon kanına gereksinimi olmaktadır.
- Konunun uzmanları kordon kanının saklanması önermemektedirler.
- Ülkemizde özel bazı kurumlar kordon kanı bankası hizmeti vermektedir.

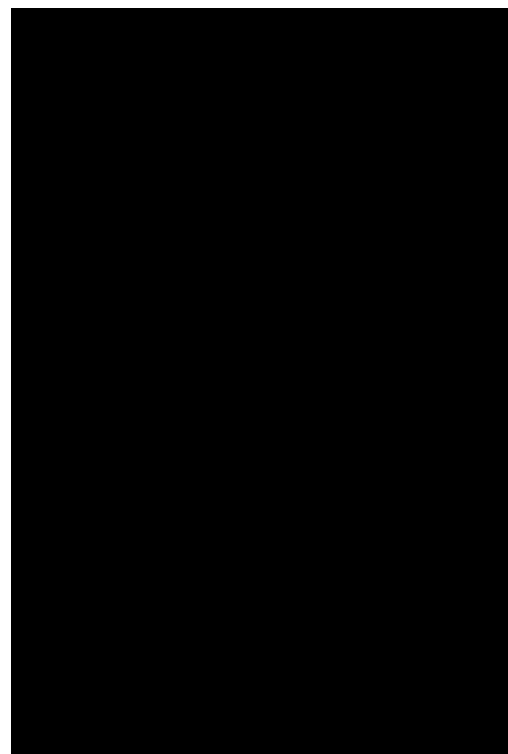
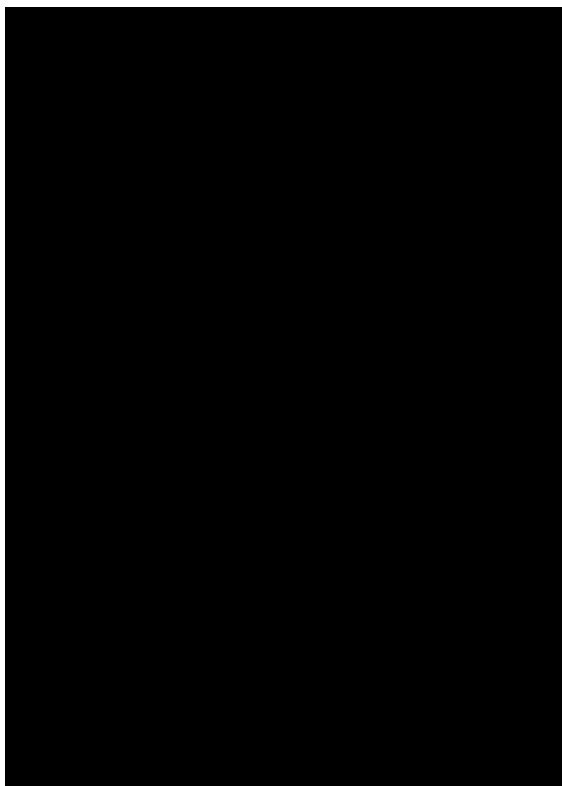
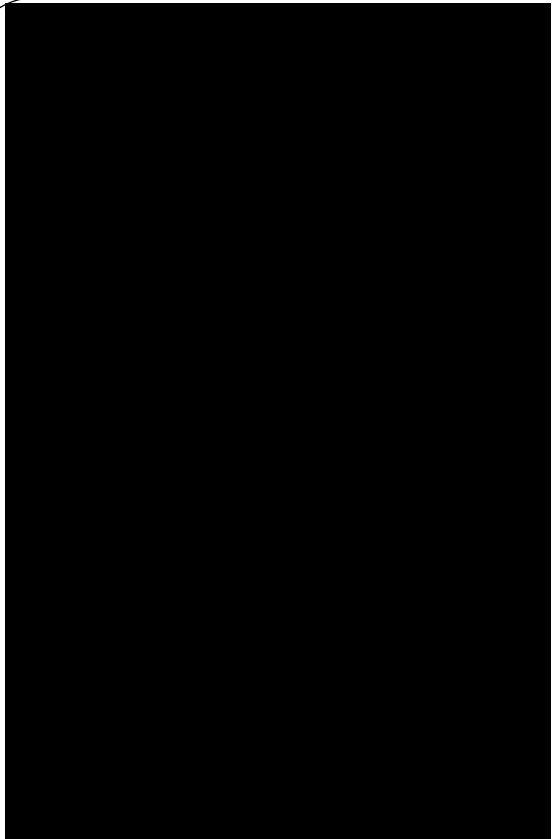
# Kök Hücre Yasal Durum

- Ülkemizde uzun yıllardır kök hücreleri ile hem klinik hem de araştırma düzeyinde uygulamalar yapılmakla birlikte bu konuda gerekli yasal düzenlemeler henüz tam olarak ortaya konmamıştır.
- 2006 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde Kök Hücre Danışma Kurulu oluşturulmuş
- Bilimsel gelişmelerin ve bilgi birikiminin güncel takibinin gerçekleşmesi, kök hücrelerin araştırma ve uygulamalarında ulusal ve uluslararası bir standardizasyon sağlanması amacıyla Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) bünyesinde Kök Hücre Çalışma Grubu oluşturulmuştur.
- Özel şirketler; kök hücre, kordon kanı bankası vs...

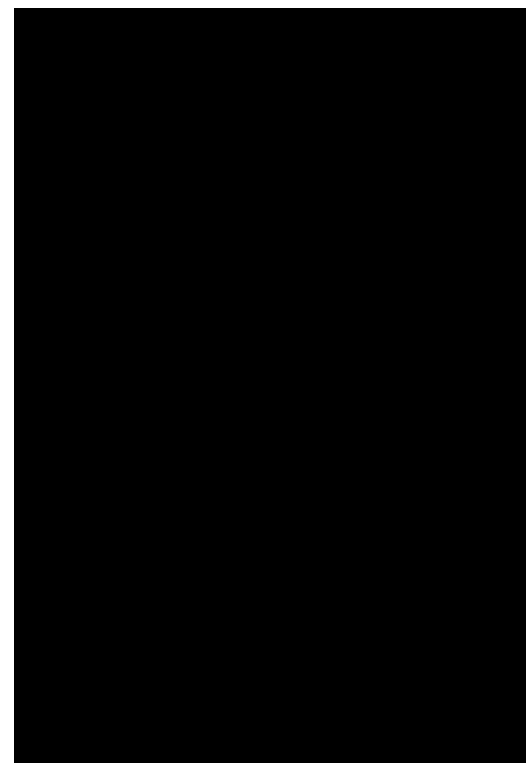
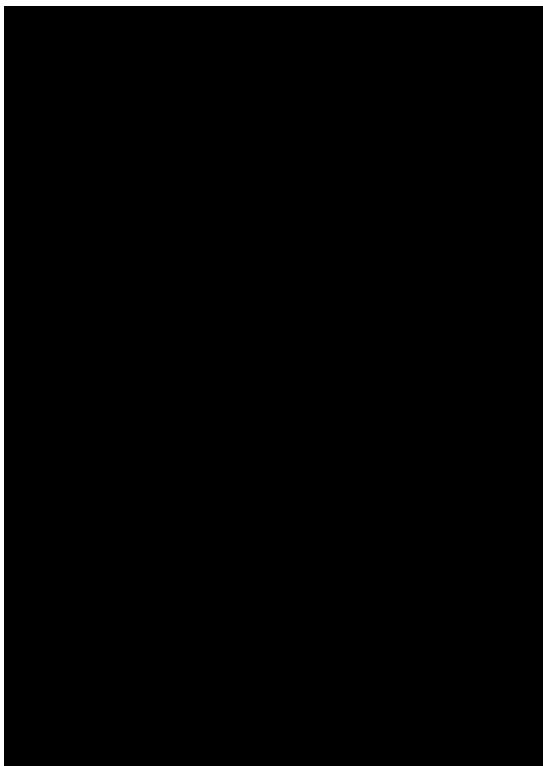
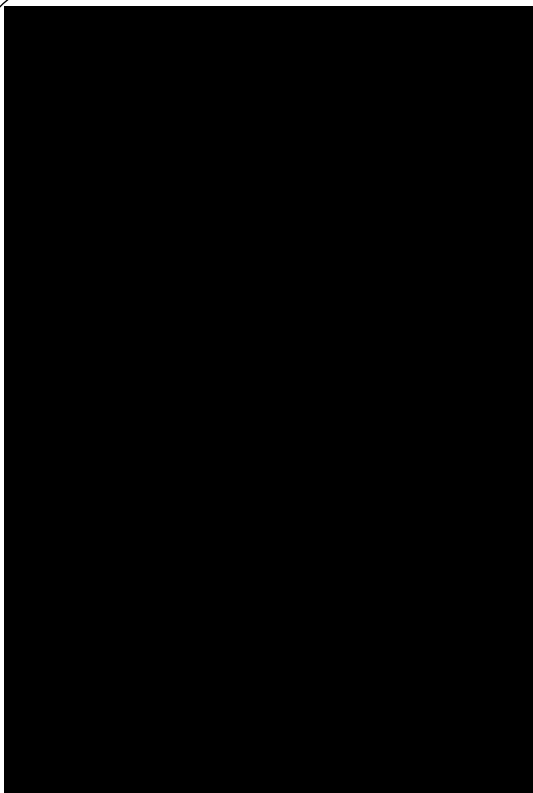
- **G Cell<sup>®</sup>**
- **Lipomine<sup>®</sup>**
- **Lipostem<sup>®</sup>**
- **Lipocube<sup>®</sup>**
- **Stembiocell<sup>®</sup>, Adinizer<sup>®</sup>**
- **Progenis<sup>®</sup>**
- **Seffiller<sup>®</sup>**
- **???**



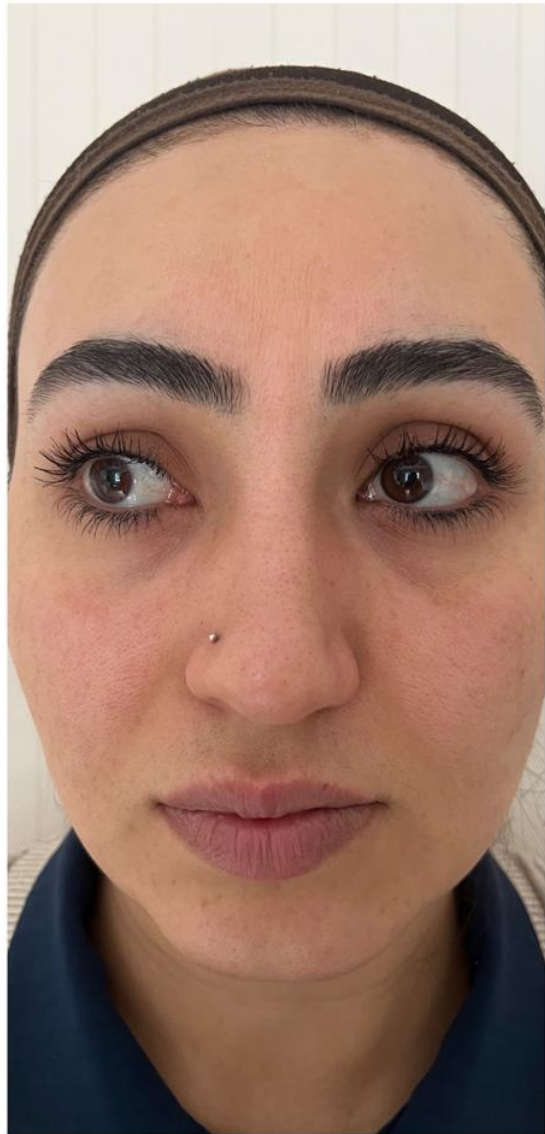


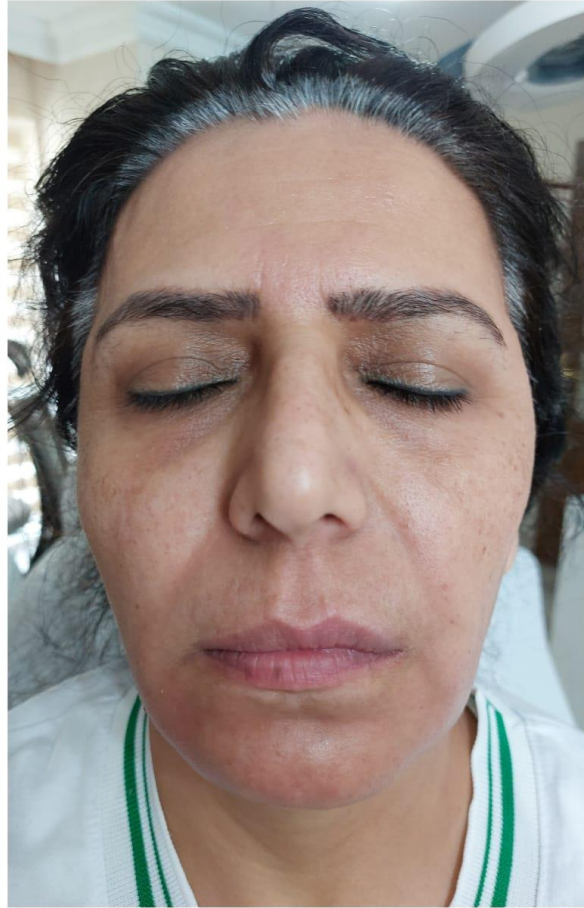




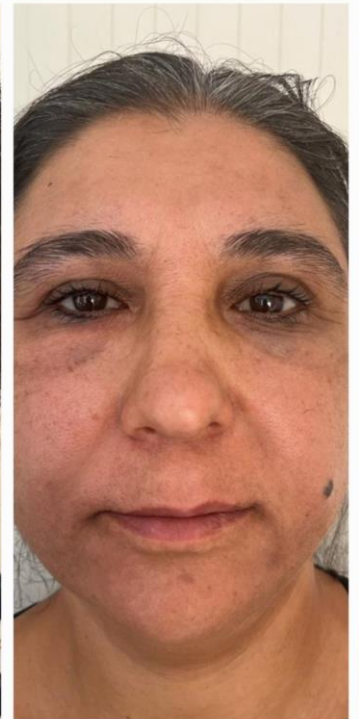
















# SONUÇ

- PRP kök hücre değildir.
- SVF kök hücre değildir.
- Mezenkimal kök hücre değerlidir.
- Kemik iliği ve Yağ dokusu kök hücre için en önemli kaynaktır.
- Yağın alınması işlemi liposuction değildir, lipoaspirasyondur.
- Hazır formüle toz, süspansiyon, (Stem cell serum) gerçek kök hücre değildir.
- Otolog mikrogreft (saç) kök hücre değildir.
- Exosome, kök hücre değildir.
- ADSC, yağ dokusu kaynaklı kök hücre grubu ile ve SVF ile hem gençleştirme, hem dolgu, hem saç tedavileri başarılıdır.
- PRP ile kombine edilmesi etkinliği artırır.
- Dermatoloji açısından eğitim, prosedür açısından hukuki konularda yasal düzenlemelere ihtiyaç vardır.
- 1-1, 3-1, hands on eğitimler verilmelidir.





**Teşekkürler.....**



**Prof. Dr. Erol KOÇ**



**drerolkoc**



**drerolkoc**



**drerolkoc**

**[drerolkoc@yahoo.com](mailto:drerolkoc@yahoo.com)**

**[www.drerolkoc.com](http://www.drerolkoc.com)**