

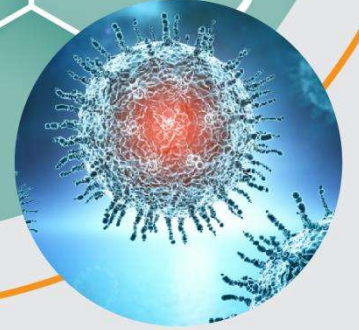


6<sup>th</sup>

INTERNATIONAL  
**HIPPOCRATES  
CONGRESS**

ON MEDICAL AND  
HEALTH SCIENCES

April 30<sup>th</sup>-May 1<sup>st</sup>, 2021



**TAM METİN KİTABI**

**PROCEEDING BOOK**

**Editors - Editörler**

**Doç. Dr. Ahu Pakdemirli**

**Doç Dr. Meriç Eraslan**

[www.hippocratescongress.com](http://www.hippocratescongress.com)

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet Özcan

Editors/ Editörler: Assoc. Prof. Dr. Ahu PAKDEMİRLİ, Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

Cover Design / Kapak Tasarımı: Emre Uysal

ISBN: 978-625-7813-74-7

### **Asos Yayınevi**

1<sup>st</sup> Edition / 1.baskı: May/Mayıs 2021

Address / Adres: Çaydaçıra Mah. Hacı Ömer Bilginoğlu Cad. No:

67/2-4/MERKEZ/ELAZIĞ

E-Mail: [asos@asosyayinlari.com](mailto:asos@asosyayinlari.com)

Web: [www.asosyayinlari.com](http://www.asosyayinlari.com)

Instagram: <https://www.instagram.com/asosyayinevi/>

Facebook: <https://www.facebook.com/asosyayinevi/>

Twitter: <https://twitter.com/Asosyayinevi>



## **BOARDS / KURULLAR**

### **Düzenleme Kurulu Başkanları**

Prof. Dr. Halit Demir, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Tomasz Niznikowski, Józef Piłsudski Üniversitesi Polonya

### **Düzenleme Kurulu**

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair Devlet Üniversitesi, ABD

Prof. Dr. Goran Krstačić, Osijek Josip Juraj Strossmayer Üniversitesi, Hırvatistan

Prof. Dr. Nizami Duran, Mustafa Kemal Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi İsmail Biri, Ankara Özel Koru Hastanesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Canan Demir, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Yücel Gültekin, Uşak Üniversitesi, Türkiye

Uzm. Dr. Ali Bekraki, Trablus Devlet Hastanesi, Lübnan

### **Bilim ve Hakem Kurulu**

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair Devlet Üniversitesi, ABD

Prof. Dr. Goran Krstačić, Osijek Josip Juraj Strossmayer Üniversitesi, Hırvatistan

Prof.Dr. Hasan Ekim, Yozgat Bozok Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Halit Demir, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Hülya Çiçek, Gaziantep Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet Karaca, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa Metin Donma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Nermina Hadzigraphic, Tuzla Üniversitesi, Bosna-Hersek

Prof. Dr. Nizami Duran, Mustafa Kemal Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Robert C. Schneider, New York Devlet Üniversitesi, ABD

Doç. Dr. Ahu Pakdemirli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Ahmet Özdemir Kayseri Şehir Hastanesi, Türkiye

Doç.Dr. Aykut Eliçora Kocaeli üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr Gizem Çalıbaşı Koçal, Dokuz Eylül Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Elif Güler Kazancı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meral Ekim, Yozgat Bozok Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meryem Kuru Pekcan, Ankara Şehir Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Pınar Gül, Atatürk Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Rahib Aliyev, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Azerbaycan

Doç. Dr. Reşit Mahmutov, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Azerbaycan

Doç. Dr. Taşkın Erkinüresin, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Dr. Öğretim Üyesi Ali Gür, Atatürk Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Antonija Krstačić, Osijek Josip Juraj Strossmayer Üniversitesi, Hırvatistan

Dr. Öğr Üyesi Büşra Yaprak Bayrak Kocaeli Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr Üyesi Canan Demir, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Erhan Şensoy, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Kurt Çolak, Sütçü İmam Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Gökçenur Gökçe İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr Üyesi Hüseyin Fatih Sezer, Kocaeli Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Fatih Gül, Kafkas Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi İtir Erkan, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr Üyesi Özgür Eroğul, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Mazhar Özkan - Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Yalçınöz, Yakın Doğu Üniversitesi, KKTC

Dr. Öğr. Üyesi Mir Hamid Sleaihan, İslamik Azad Üniversitesi, İran

Dr. Öğr. Üyesi Miraç İlker Pala, İstanbul Medipol Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Kurt, Hitit Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Reza Behdari, İslamik Azad Üniversitesi, Tahran, İran

Dr. Öğr. Üyesi Sema Çifçi, Mardin Artuklu Üniversitesi, Türkiye

Uzm. Dr. Mürsel Düzova Selçuk Üniversitesi, Türkiye

Uzm. Dr. Okan Akyüz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Dr. Ali Bekraki, Trablus Devlet Hastanesi, Lübnan

Dr. Merter Gülen, Medicana Ankara Hastanesi, Türkiye

## İÇİNDEKİLER - CONTENTS

<b>BOARDS / KURULLAR .....</b>	<b>III</b>
<b>Düzenleme Kurulu Başkanları.....</b>	<b>III</b>
<b>Düzenleme Kurulu .....</b>	<b>III</b>
<b>Bilim ve Hakem Kurulu.....</b>	<b>III</b>
<b>Plevral Efüzyon Tanısında Toplam Oksidan Kapasite, Toplam Antioksidan Kapasite ve Piruvat Kinaz Değerlerinin Belirleyiciliği.....</b>	<b>1</b>
<b>Nk Hücre ve İmmünoterapideki Rolü .....</b>	<b>6</b>
<b>Kolorektal Adenokarsinom Hücre Hattında Hidatik Kist Sıvısının Canlılık ve Apoptotik Genler Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi .....</b>	<b>21</b>
<b>Effect of Pomegranate Seed Oil on Erythrocyte Deformability During Lower Extremity Ischemia-Reperfusion Injury in Rats .....</b>	<b>24</b>
<b>Hemodinamik Tablonun İzleminde End-Tidal Karbondioksit Düzeyi.....</b>	<b>30</b>
<b>Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Lisans Öğrencilerinin Bilgisayar Kullanma Becerisi Uzaktan Eğitime Yönelik Tutumları Üzerinde Etkili Mi? .....</b>	<b>37</b>
<b>Östrus Fazı Sırasında Fare Endometriyumunda MIWI ve MILI Ekspresyonu.....</b>	<b>44</b>
<b>Pseudomonas Aeruginosa (PAO1) Suşunun Değişik Isı ve Değişik Üreme Fazlarında Housekeeping Gen Anlatımı Düzeyleri .....</b>	<b>51</b>
<b>Dispepsi ile Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Tanısı, Prevelansı ve Tedavi Yanıtı .....</b>	<b>64</b>
<b>Çeşitli Beta Laktamaz Üreten Klebsiella Pneumoniae ve Escherichia Coli Kökenlerinde Mutant Engelleme Konsantrasyonunun Belirlenmesi .....</b>	<b>70</b>
<b>Ratlarda 4-Nitroquinoline 1-Oxide 'in Tetiklediği Dil Yassı Hücreli Karsinomasının Oluşumuna ve Gelişimine Propranololun Etkisi.....</b>	<b>77</b>
<b>Protetik Diş Tedavisi Uygulamalarında Adezyonun Önemi .....</b>	<b>89</b>
<b>Endodontik Tedavili Maksiller Molar Dişlerdeki Bukkal Kemik Kalınlığının Değerlendirilmesi: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Çalışması .....</b>	<b>103</b>
<b>Birinci ve İkinci Maksiller Molar Dişlerdeki Bukkal Kemik Kalınlığının Değerlendirilmesi: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Çalışması .....</b>	<b>109</b>
<b>Ortodontik Tedavinin Periodontal Dokular ve Diş Çürüğü Üzerine Etkisi: İki Olgu Sunumu .....</b>	<b>124</b>
<b>Şekil ve Boyut Anomalisi Bulunan Maksiller Lateral Kesici Dişlere Uygulanan Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>133</b>
<b>Evaluation of Oral Health Management of Implant Patients by Analyzing Dental Panoramic Radiographs in Private Dental Clinics: A Preliminary Study .....</b>	<b>140</b>
<b>Rezorbe Alt Çeneye Sahip Dişsiz Bir Hastanın İmplant Destekli Overdenture ile Tedavisi: 5 Yıllık Takipli Vaka Raporu.....</b>	<b>147</b>
<b>Ortodontik Tedavilerin Anatomik Yapılar Üzerine Etkilerinin İncelenmesi .....</b>	<b>154</b>

<b>Maksiller Anterior Dişlerde Estetik Sabit Protez Uygulamalarının ve Klinik Başarılarının Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme.....</b>	<b>158</b>
<b>Diş Hekimliğinde Sonlu Elemanlar Stres Analiz Yöntemi.....</b>	<b>168</b>
<b>Konjenital Diş Eksikliği ve Transpozisyon Bulunan Hastanın Preprotetik Ortodontik Tedavisi .....</b>	<b>178</b>
<b>Geriatrik Hasta Profilleri ve Dental Tedavilerinin Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma .....</b>	<b>184</b>
<b>İlaça Bağlı Diş Eti Büyümesi Bulunan Bireyde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Periodontal Dokular Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi:Olgu Sunumu.....</b>	<b>191</b>
<b>Direk Kompozit Rezin Uygulamaları İle Diastema Kapatılması: Olgu Sunumu .....</b>	<b>198</b>
<b>Ofis Tipi Vital Diş Beyazlatma: Bir Olgu Sunumu.....</b>	<b>204</b>
<b>Yetişkin Bireylerde Daimi Birinci Büyük Azı Dişlerin Değerlendirilmesi .....</b>	<b>210</b>
<b>Hipodonti ve Mikrodonti Olgularına Bağlı Şekil ve Konum Bozukluklarının Kompozit Rezin ile Tedavisi: 3 Olgu Sunumu .....</b>	<b>217</b>
<b>Self- Etch Adezivlerin Mineral Trioksit Agregat'ın Yüzey Sertliğine Etkisi ve Makaslama Bağlanma Dayanımı.....</b>	<b>222</b>
<b>Sistemik Hastalığı Bulunan Hastanın Ortodontik Tedavisi: Olgu Sunumu.....</b>	<b>233</b>
<b>Krononütrisyon ve Zaman Kısıtlı Beslenme.....</b>	<b>241</b>
<b>Hemiplejik Bireylere Uygulanan Ayna Terapisi ile Brunnstrom Tedavi Yönteminin El Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....</b>	<b>249</b>
<b>Acute Myocardial Infarction in a 32-Year-Old Patient Due to Covid-19.....</b>	<b>266</b>
<b>2019-2020 Yılları Arasında Sakarya ve Çevresinde Otopsi Yapılan İntihar Olguları: Retrospektif Çalışma.....</b>	<b>269</b>
<b>Analog İnsulinlere Direnç Vakası; Olgu Sunumu.....</b>	<b>274</b>
<b>Benign ve Malign Tiroid Nodülü Ayırıcı Tanısında Elastografi ve Strain İndeksinin Önemi .....</b>	<b>276</b>
<b>Beklenmedik Bir Özofagal Yabancı Cisim .....</b>	<b>281</b>
<b>Tümünden Sahte Çeklerdeki İmza ve Yazıların Değerlendirilmesi .....</b>	<b>284</b>
<b>Elektriksel Kardiyoversiyon Uygulanan Atriyal Fibrilasyonlu Olgularda Sinüs Ritminin Sağlanması İçin Gereken Kardiyoversiyon Enerjisiyle Sol Atriyum ve Sol Atriyal Apendiks Doku Doppler Bulguları Arasındaki İlişki.....</b>	<b>289</b>
<b>Non Steroidal Aromataz İnhibitörü Kullandıktan Sonra Hiperlipidemi Gelişen Bir Meme Kanseri Hasta Olgusu .....</b>	<b>302</b>
<b>Preterm Erken Membran Ruptürü Olan Anne Bebeklerinin Kısa Dönem Sonuçları .....</b>	<b>305</b>
<b>Akciğer Kanserinde Deri Bulguları.....</b>	<b>309</b>
<b>Baş Ağrısında Kupa Tedavisinin Yeri.....</b>	<b>319</b>
<b>Covid-19 PCR Testinin Yanlış Pozitif Sonuç Verebilmesi Olasılığının Test Sayısı ve Vaka Sayılarıyla Oluşturulan Modellemelerle Desteklenmesi.....</b>	<b>323</b>

<b>Konjestif Kalp Yetmezliği, Kronik Böbrek Yetmezliği ve Anemi: Zincir Teoremi.....</b>	<b>332</b>
<b>Metastatik Gep-Net (Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör) Tanılı Hastalarımızda Prrt (Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavisi) Deneyimimiz.....</b>	<b>335</b>
<b>Implante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatörlü Hastalarda Farklı Ejeksiyon Fraksiyonu Seviyelerinin Ventriküler Aritmi Yükü Üzerine Etkileri.....</b>	<b>338</b>
<b>Acil Serviste Nadir Bir Olgu: Septik Emboli.....</b>	<b>344</b>
<b>Ventriküler Asist Device Varlığında Tekrarlayan Pediatrik Strok İçin Fibrinolitik Uygulaması.....</b>	<b>348</b>
<b>Acil Serviste ‘do Not Attempt Resuscitation’ DNAR Kavramının Uygulanabilirliği.....</b>	<b>351</b>
<b>Scombroid Balık Zehirlenmesi.....</b>	<b>357</b>
<b>Pandemi Döneminde Kanser Tanılı Üç Hastada Eş Zamanlı Gelişen Sol Alt Lob Pnömonisi .....</b>	<b>361</b>
<b>Presence of Chronic Kidney Disease Worsens Clinical Outcomes in Hf Patients Hospitalized With COVID-19 .....</b>	<b>364</b>
<b>Akut Apandisit Tanılı Erişkin Hastalarda Sonografik Olarak Periportal Cuffing Varlığının Değerlendirilmesi .....</b>	<b>366</b>
<b>COVID 19 Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Faktörler.....</b>	<b>374</b>
<b>Bilgisayarlı Tomografi ile Stiloid Proseslerin Servikal Vertebral Aks ile İlişkisinin Değerlendirilmesi .....</b>	<b>376</b>
<b>Differences in Sleep Pattern and Circulating Neurotransmitters Concentrations Associated with Pubertal Onset During Sleep: Comparison Between Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty and Premature Thelarche .....</b>	<b>380</b>
<b>Çocukluk Çağı Kanser Hastalarında Uzun Dönemde Bleomisin Solunum Fonksiyon Testlerine Etkisi.....</b>	<b>389</b>
<b>Yenidoğan Döneminde Fungal Enfeksiyonlar .....</b>	<b>396</b>
<b>Acil Servise Bilinç Bulanıklığı ile Gelen Hastalarda; Optik Diskin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesinin, Tanı ve Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolünün Belirlenmesi .....</b>	<b>400</b>
<b>Perkütan Kapama Yapılan Atriyal Septal Defekt Hastalarında Atriyal İletim Zamanlarının Değerlendirilmesi .....</b>	<b>415</b>
<b>Karvedilol İntoksikasyonu: Olgu Sunumu .....</b>	<b>421</b>
<b>Erzurum İli 65 Yaş Üzeri Alzheimer Demans Hastalarında Bilinçsel Bozukluğun İşlevsel Yönüyle Değerlendirilmesi .....</b>	<b>426</b>
<b>Kronik Böbrek Hastalığında Aterojenisite; Etkileyen Faktörler ve Asimetrik Dimetilargininin Yeri.....</b>	<b>436</b>
<b>Romatizmal Mitral Darlığında Atrial Elektromekanik Fonksiyonların Doku Velosite Doppler ile Değerlendirilmesi .....</b>	<b>453</b>
<b>Low Serum Magnesium Level Can Be a Risk Factor for Retinopathy in Diabetic Patients .....</b>	<b>467</b>
<b>Talasemi Majör Tanılı Olgularda Endokrin Bozukluklarının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>474</b>

<b>Interferon Tedavisi Uygulanan Kronik Hepatit Hastalarında Tiroid Fonksiyon Bozukluğu Sıklığı.....</b>	<b>485</b>
<b>Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinde Akıllı Telefon Kullanımı ve Bağımlılığının İncelenmesi.....</b>	<b>497</b>
<b>Hematolojide Covid-19 Etkisi .....</b>	<b>506</b>
<b>Karaciğer Metastazı ile Prezente Olan Desmoplastik Small Round Cell Tümör .....</b>	<b>509</b>
<b>Temporal Variability Regarding Structured Chest CT Findings of COVID-19 .....</b>	<b>515</b>
<b>Son 6 Ayda ALS Tanısı ile Takipli Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Seyirleri ...</b>	<b>529</b>
<b>Traumatic Aortic Transection .....</b>	<b>534</b>
<b>Sedation Practice Outside the Operating Room for Pediatric Gastrointestinal Endoscopy in Turkey .....</b>	<b>536</b>
<b>Covid-19 ile İlişkili Guillain Barre Sendromu Olguları .....</b>	<b>544</b>
<b>Investigation of Incidentally Detected Cancers In Thoracic CT Screening With Covid-19 Indication .....</b>	<b>547</b>
<b>Gebelik Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı Geç Preterm Bebeklerde Neonatal Morbiditeler .....</b>	<b>552</b>
<b>Kronik İskemik Kalp Hastalığı Öntanısıyla Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arter Görüntülemesi Yapılan Hastaların Koroner Arter Kalsiyum Skoru ile Serum Kalsiyum, Fosfor ve Gama Glutamil Transferaz Düzeylerinin Karşılaştırılması .....</b>	<b>557</b>
<b>İmmün Trombositopenik Purpuralı Hastaların Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....</b>	<b>579</b>
<b>Gonartroz Hastalarında Lokal % 1 Lik Lidokain Enjeksiyon Tedavisinin Ağrı ve Diz Fonksiyonuna Etkisi.....</b>	<b>601</b>
<b>Proteinürili Olgularda Tedavinin Nabız Dalga İndeksleri Üzerine Etkisi .....</b>	<b>607</b>
<b>Pediyatrik Popülasyonda Abdominal Aortanın Ana Dallarının Vertebral Korpus Üzerindeki Topografik Konumu .....</b>	<b>616</b>
<b>Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonlu Pediyatrik Hastalarda Egzersiz Kapasitesinin Solunum Kas Kuvveti ve Fiziksel Aktiviteyle İlişkisi.....</b>	<b>624</b>
<b>Koroner Arter Hastalığının Şiddetini Belirlemede Kullanılan Gensini Skoru ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki Korelasyon .....</b>	<b>631</b>
<b>Farklı Ortodontik Tedavilerde Ağrı Düzeyinin İncelenmesi .....</b>	<b>637</b>
<b>Investigation of QTc Prolongation in Patients Using Hydroxychloroquine for COVID-19 .....</b>	<b>641</b>
<b>The Effect of Breast Cancer-Related Lymphedema Severity on Sensory Perceptions .....</b>	<b>649</b>
<b>Hemşirelikte Teorik Eğitim ve Mesleki Uygulama Arasındaki Etkileşimin, Öğrencilerin Öz Yeterlik Düzeyi ile İlişkisi.....</b>	<b>653</b>
<b>Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Kadınlarda Görülen Ruhsal Durum Değişiklikleri ve Bunların Karşılaştırılması.....</b>	<b>666</b>

<b>Radyoterapi Uygulanan Kanser Hastalarında Karşılanmamış Bakım Gereksinimlerinin Hemşirelik Yönetimi .....</b>	<b>688</b>
<b>The Importance of Health Literacy for Elderly Health and the Role of Nurse's .....</b>	<b>701</b>
<b>Investigation of Some <i>Prunus</i> Species Leaf Extracts for Cosmetic Potential: Mushroom Tyrosinase Inhibition .....</b>	<b>709</b>
<b>Nanoçiçek Sentezi ve Aktiviteleri Üzerine pH'nın Etkisi: Safran, Safranal ve Krosin .....</b>	<b>714</b>
<b>Kırktekesakalı (<i>Scorzonera pygmaea</i> Sibth.&amp;Sm.) Bitkisinin In-Vitro Anti-Alzheimer Aktivitesi .....</b>	<b>728</b>
<b>Amatör ve Profesyonel Futbolcuların Beslenme , Ergojenik Yardımcı, Vitamin, Enerji ve Sporcu İçeceği Kullanma Alışkanlıkları .....</b>	<b>735</b>
<b>Voleybol Federasyonuna Bağlı Liglerde Aktif Olarak Oynayan Kadın Voleybolcuların Beslenme, Besin Destek Ürünü, Sporcu İçeceği ve Vitamin Kullanma Alışkanlıkları .....</b>	<b>750</b>
<b>Kardiyak Kateterizasyon Sonrası Cerrahi Gerektiren Komplikasyonlar.....</b>	<b>762</b>
<b>Küçük Yaşlı Kadının Fıtığı: Obturator Herni .....</b>	<b>772</b>
<b>Koroner Arter Baypas Greftleme Operasyonlarında Aortik Kros-Klemp Süresinin Miyokard Hasarı Üzerine Etkisi.....</b>	<b>776</b>
<b>Mesane Çıkım Obstrüksiyonu ile Prostatik İndentasyon, Prostatik Üretra Uzunluğu ve Mesane-Üretra Açısının İlişkisi.....</b>	<b>781</b>
<b>Midenin Nadir Görülen Gastrointestinal Stromal Tümör Olgusu Sunumu ve Literatür Taranması .....</b>	<b>791</b>
<b>Topiramate-Induced Ciliochoroidal Effusion Syndrome .....</b>	<b>793</b>
<b>İnce İğne Aspirasyon Biopsilerinin Meme Kanselerindeki Tanısal Değeri .....</b>	<b>798</b>
<b>Yara Yeri İnfiltrasyon Kateteri Yerleştirilen Olgularda Lokal Anestezik İnfüzyon ve Bolus Dozlarının Postoperatif Analjezi Üzerine Etkileri .....</b>	<b>802</b>
<b>Pediyatrik Posterior Fossa Tümörleri: Bir Merkezin Cerrahi Deneyimi.....</b>	<b>833</b>
<b>Diz Protezi Ameliyatlarında Uygulanan Anestezi Yöntemlerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi.....</b>	<b>842</b>
<b>Malin ve Atipik Meninjiomlar .....</b>	<b>853</b>
<b>Kastamonu Bölgesinde Acil Servise Yılan Isırması Tanısı ile Başvuran Hastalarda Isırmanın Gerçekleştiği Bölge ve Antivenom Kullanımının İlişkisi .....</b>	<b>856</b>
<b>Osteosarkomların Tedavisindeki Değişimler ve Klinik Yansımaları.....</b>	<b>864</b>
<b>Metanol Zehirlenmesi Sebepi Ventilatöre Bağımlı Hastada Trakeoözofageal Fistül Tanı ve Tedavisi .....</b>	<b>874</b>
<b>Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Hastalarında Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi .....</b>	<b>878</b>
<b>Burunda Yabancı Cisimler: 185 Olgusu Deneyimimiz .....</b>	<b>883</b>
<b>Skolyozun Cerrahi Tedavisinde USS ve Isola Posterior Spinal Enstrümantasyon Sistemlerinin Orta Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması .....</b>	<b>887</b>
<b>Dış Kulak Yolu Yabancı Cisimleri .....</b>	<b>897</b>
<b>Rektal Yabancı Cisim Tanılı Hastalarda Anestezi Yaklaşımı .....</b>	<b>900</b>

<b>Kliniğimizde Uyguladığımız Vajinoplasti ve Perineoplasti Ameliyatı İle İlgili Sonuçlarımız</b> .....	904
<b>Enhanced Recovery After Gynecologic Surgery: Review of the Literature</b> .....	908
<b>Thin Prep Prossessor ve Konvansiyonel Yöntemle Hazırlanan Smearlerin Servikal Sitolojik Anormallikleri Saptamadaki Yeri ve Yeterliliklerinin Karşılaştırılması</b> .....	916
<b>Static and Dynamic Pupillometry Changes After Uneventful Phacoemulsification Surgery</b> .....	924
<b>Femur Başı Avasküler Nekroz Tedavisinde İlomedin ve Helixor Etkinliklerinin Karşılaştırılması : Deneysel Çalışma</b> .....	929
<b>Vücut Geliştirme İçin Doping Amaçlı Androjenik Steroid Kullanan Bir Hastada Bilateral Kronik Santral Seröz Korioretinopati</b> .....	941
<b>Parenteral Metoklopramid Kullanımı Sonrası Gelişen Bir Gebede Akut Distoni ve Okulerjik Kriz: ‘olgu Sunumu’</b> .....	947
<b>Comparison of Ultrasonographic Measurements with Surgical Observation Results in Evaluating Benign Ovarian Cysts</b> .....	949
<b>Erişkin Enürezisin Klinik Değerlendirilmesi, Tedavi Seçenekleri ve Uzun Dönem Takip Sonuçları: Prospektif Gözlemsel Çalışma</b> .....	955
<b>Nadir Bir Epidermoid Kist Nedeni: Retrorektal/presakral Epidermoid Kist Olgusu</b> .....	960
<b>Psödoekfoliasyon Sendromlu Olgularda Katarakt Cerrahisi Sonuçlarımız</b> .....	965
<b>Histeroskopi İşlemlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Tek Merkezin 5 Yıllık Deneyimi</b> .....	971
<b>Bacakta Ağrısız Şişlikle Karakterize Derin Ven Trombozu</b> .....	973
<b>Ön Kol Çift Kırığı Saptanmış Erişkinlerde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız</b> .....	977
<b>Akciğer Skuamöz Hücreli Karsinomu ile Servikal Preinvaziv Lezyonlar Arasındaki İlişki</b> .....	980
<b>Nadir Görülen Bir Leiomyom Vakası: Cilt Altı Sellüler Leiomyom</b> .....	991
<b>Acute Intoxication Cases Followed Up and Treated in the Intensive Care Clinic Retrospective Evaluation</b> .....	995
<b>Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Uygulanan İntravenöz Dekstran-40 İnfüzyonunun Cilt Flep Dolaşım Bozukluğu Üzerine Etkisi</b> .....	999
<b>Yoğun Bakım Ünitesinde Peripartum Kardiyomyopati Olgusu</b> .....	1008
<b>Mide Kanserli Hastalarda HSP90 Proteini Ekspresyonunun Klinikopatolojik Kriterlerle ve Genel Sağ Kalımla İlişkisinin Araştırılması</b> .....	1014
<b>Fasiyal Orta Hat Ateşli Silah Yaralanması</b> .....	1026
<b>Baş Ağrısının Nadir Görülen Bir Sebebi; Serebellar Kist Hidatik</b> .....	1029
<b>Lidokain İçin Dexmedetomidinin Adjuvan Ajan Olarak Kullanımının</b> .....	1032
<b>in vitro Koşullarda Değerlendirilmesi</b> .....	1032
<b>Pandemi Döneminde Göğüs Cerrahları Açısından Hızlı ve Hasta Koruyucu Cerrahi Prosedür: Awake (Uyanık) VATS</b> .....	1041

<b>Periferik Biyodegradable Stent Re-Stenozunda Ortalama Trombosi Hacmi ve Trombosit Sayısının Etkileri .....</b>	<b>1043</b>
<b>Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Cerrahi Alan Enfeksiyonları Sürveyans Çalışması .....</b>	<b>1050</b>
<b>Orbitanın Basınçlı Hava Travması ile İlişkili Pnömosefali.....</b>	<b>1067</b>
<b>İhmal Edilmiş Dirsek Çıkığında Tedavi Yönetimimiz.....</b>	<b>1071</b>
<b>Anesthetic Management of a Patient with Keutel Syndrome .....</b>	<b>1076</b>
<b>Hipogonadotropik Hipogonadizimli İnfertil Erkek Hastalarda İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....</b>	<b>1081</b>
<b>Intrakranial Kanama Nedeniyle Opere Edilen 65 Yaş ve Üzeri Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi .....</b>	<b>1085</b>
<b>Varis Tedavisinde Endovenöz Radyofrekans Ablasyon Yöntemi .....</b>	<b>1088</b>
<b>Melanoma ve Travmatik Nöroma Zemininde Gelişen Malign Granüler Hücreli Tümör</b>	<b>1091</b>
<b>Anüler Elastolitik Dev Hücreli Granülom:Olgu Sunumu.....</b>	<b>1094</b>
<b>Nadir Bir Meme Neoplazmı: Mezenkimal Diferansiyasyon Gösteren Metaplastik Karsinom .....</b>	<b>1097</b>
<b>Uyluk Yerleşimli Dediferansiye Liposarkom:Olgu Sunumu .....</b>	<b>1100</b>
<b>Veteriner Mikrobiyolojide Bakteriyel Biyofilmlerin Antibiyotik Direnç ve İnfeksiyonlardaki Rollerini.....</b>	<b>1103</b>
<b>Gabapentin Therapy for Chronic Prostatitis/ Chronic Pelvic Pain Syndrome.....</b>	<b>1108</b>
<b>Mid-Term Results in Adult Humeral Fractures With Titanium Elastic Nail Fixation Versus Plate and Screw Fixation and Locking Intramedullary Nailing.....</b>	<b>1113</b>
<b>Yüksekten Düşme Sonrası Meydana Gelen Spinal Şok.....</b>	<b>1131</b>
<b>Epidural Anestezi Sonrasında Sıkça Karşılaşılan Bir Sorun Olan Bel Ağrısının 25 Hastada İncelenmesi.....</b>	<b>1133</b>
<b>Nadir Görülen Bir Olgu: Tubanın Orta Segmentinin Biletaral Agenezisi .....</b>	<b>1138</b>
<b>The Efficacy of Nifedipine Tocolysis for Preterm Labor .....</b>	<b>1141</b>
<b>SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Yapılan Adrenalektomi Materyallerinin Patolojik Değerlendirilmesi: Son 10 Yıllık Deneyim .....</b>	<b>1149</b>
<b>The efficacy of Tadalafil in Preventing Lipid Peroxidation, Cerebral Vasospasm Caused by Experimental Subarachnoid Bleeding and in Protection of Cognitive Functions After Vasospasm in Rats.....</b>	<b>1152</b>
<b>COVID-19 Pandemisi Sırasında Canlı Donör Böbrek Nakli: Tek Merkez Deneyimi.....</b>	<b>1174</b>
<b>Polikistik Over Sendromu Tanısında Anti-Mülleryan Hormon Değerlerinin Etkinliği ..</b>	<b>1182</b>
<b>Göz Yaşarması Olan Çocuklarda Dakriyosintigrafinin Güvenilirliği .....</b>	<b>1188</b>
<b>Böbrek Nakli Sonrası Postoperatif 1.Gün İdrar Miktarının Greft Fonksiyonu Üzerine Etkisi.....</b>	<b>1192</b>
<b>Covid-19 Koroid Kalınlığını Etkiler Mi? .....</b>	<b>1197</b>

<b>Meningiomalarda Ki 67 Proliferasyon İndeksi ile Who ve Perry Gradelendirme Sistemi Arasındaki İlişki .....</b>	<b>1202</b>
<b>Arteriovenöz Fistül Komplikasyonlarının Yönetimi ve Sekonder Fistül Seçenekleri .....</b>	<b>1212</b>
<b>Palyatif Bakım Hastasında Gelişen Trakeözofageal Fistül Olgusu .....</b>	<b>1215</b>
<b>Granülatöz Lobüler Mastit: Nüks ve Malignite Açısından Tek Merkez Uzun Süreli Takip Sonuçları .....</b>	<b>1217</b>
<b>Dermatofibrosarkoma Protuberans: 8 Yıllık Retrospektif Değerlendirme .....</b>	<b>1224</b>
<b>Adolesan ve Genç Erişkinlerde Servikal Sitolojik Anormallik ve Yüksek Riskli HPV Prevelansı .....</b>	<b>1230</b>
<b>Bir Üniversite Hastanesinin Altı Yıllık Kist Hidatik Deneyimi (397 Olgu) .....</b>	<b>1232</b>
<b>Olgu Sunumu: Genç Kadında Sternal Bölgede Pilonidal Hastalık .....</b>	<b>1236</b>
<b>The Evaluation of Flow Mediated Dilatation and Blood Parameters in Raynaud Phenomenon Running Title: Possible Predictors of Raynaud Disease .....</b>	<b>1238</b>
<b>Kliniği Ağır Olan ve Olmayan COVID-19 Tanılı Hastaların Oküler İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması .....</b>	<b>1246</b>
<b>Fournier Gangrenin Nadir Görülen Bir Sebebi: Perfore Rektal Kanser .....</b>	<b>1250</b>
<b>Geniş Metafizler Defekti Olan Revizyon Diz Artroplastilerinde Femoral Full Kondiler Stem Uygulamaları .....</b>	<b>1254</b>
<b>Çimentosuz Total Kalça Artroplastisi Uygulamalarımız ve Değerlendirilmesi .....</b>	<b>1257</b>
<b>Kolorektal Kanser Vakaları Üzerinden Bir Tartışma: Tarama Programlarında Revizyona İhtiyaç Var mı? .....</b>	<b>1262</b>
<b>Çocuklarda Akut Hepatit ile İlişkili Kemik İliği Aplazisi Tanı ve Tedavisi .....</b>	<b>1266</b>
<b>Comparison of Cervical Lordosis Measurement Techniques .....</b>	<b>1272</b>

**Oral Presentation / Sözlü Sunum****Nk Hücre ve İmmünoterapideki Rolü****Zeynep AKİDAĞI<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>*Kapadokya Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı*<sup>2</sup>*Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı***Özet**

NK hücreler doğal immün sistemin geniş granüllü lenfositleri olarak anılan hücre grubudur. NK hücreler, doğal immünitinin bir elemanı olmanın yanı sıra gerek patojenleri karşılayan hücre olarak gerekse edinselimmünite hücreleriyle sürekli koordinasyon halinde bulunarak immün sistemin ilk savunma hattını oluştururlar. NK hücrelerin virüs ve tümör hücreleriyle mücadele etme mekanizması her ne kadar T lenfositlere benzese de taşıdıkları geniş reseptör repertuarlarıyla T lenfositlerden ayrılırlar. NK hücre yanıtı hücrelerin yüzeylerinde MHC-1 yüzey markırının bulunmasıyla ilişkilidir ve ancak yüzeyinde MHC-1 markırı bulunduran hücreler NK hücrelerin sitotoksik etkisinden korunabilirler. Ayrıca NK hücreler antikorla kaplı patojenlere Fc reseptörleriyle bağlanır ve böylelikle antikor bağımlı hücrel sitotoksitede görev olarak edinselimmüniteye yardımcı olurlar. NK hücrelerin gelişim süreçlerinden başlayarak hücrel yanıtın yönlendirilmesi veya şekillendirilmesine kadar birçok olaydan sorumlu bazı sitokinler bulunur ve bu sitokinlerden bazılarını NK hücrenin kendisi üretir. NK hücreler diğer immün hücrelerde olduğu gibi gerek sitokin aracılı gerekse antikor aracılı alınan aktivatör ve inhibitör sinyallerin şekillenmesinde hücrel yanıtı yön veren çeşitli sinyal iletim mekanizmalarına sahip olmak gibi daha birçok özelliğe sahiptir. NK hücrelerin edinselimmünite hücrelerinden farklı olan özelliklerinden yola çıkarak yapılan çalışmalarda kayda değer olumlu sonuçlar elde edilmiş ve böylelikle modern tedavi yöntemleri geliştirilerek birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. NK hücreler, başta kanser immünoterapi alanında olmak üzere enfeksiyon hastalıklarının tedavisinden otoimmün hastalıkların tedavisine kadar geniş bir araştırma alanı içinde yerini almaktadır. Bu derlemede NK hücre özellikleri ile bu özelliklerin kanser ve immünoterapide kullanımı hakkında bilgi verilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** NK Hücre, Kanser, İmmünoterapi**Abstract**

NK cells are a group of cells of the innate immune system called large granulated lymphocytes. In addition to being a member of the innate immunity, NK cells form the first line of defense of the immune system by being in constant coordination with both pathogen host cells and acquired immunity cells. Although NK cells' fighting mechanism against virus and tumor cells is similar to T lymphocytes, they are separated from T lymphocytes with the large repertoire of receptors they carry. NK cell response is associated with the presence of the MHC-1 surface marker on the cells' surface, and only cells with MHC-1 marker on their surface can be protected from the cytotoxic effect of NK cells. In addition, NK cells bind to antibody-coated pathogens with Fc receptors, thereby assisting in acquisition immunity by taking part in

antibody-dependent cellular cytotoxicity. There are some cytokines responsible for many events from the development processes of NK cells to the direction or shaping of the cellular response, and the NK cell itself produces some of these cytokines. NK cells, as in other immune cells, have many more features such as having various signal transduction mechanisms that direct the cellular response in the formation of both cytokine-mediated and antibody-mediated activator and inhibitory signals. Based on the properties of NK cells that differ from acquired immunity cells, significant positive results have been obtained in studies, and thus modern treatment methods have been developed and started to be used in many areas. NK cells take place in a wide range of research areas, from the treatment of infectious diseases to the treatment of autoimmune diseases, especially in the field of cancer immunotherapy. In this review, information is given about NK cell properties and their use in cancer and immunotherapy.

**Keyword:** NK Cells, Cancer, Immunotherapy

## GİRİŞ

### 1. NK Hücre ve Özellikleri

İmmünoloji alanında yapılan araştırmaların artmasıyla ortaya çıkan immün sistem hücreleri ve özellikleri giderek merak konusu olmuş ve bu özellikler çağın hastalığı olan kanserin tanı ve tedavisinde kullanılabilme düşüncesi bir umut ışığı olmuştur. Özellikle kanserle savaşta immün sistem hücreleri arasında en fazla dikkati çeken ve araştırılmaya değer görülen hücrelerden ilk sırayı NK (Nature Killer) hücreler almaktadır. Doğal bağışıklıkta rol oynayan ve lenfoid hücre popülasyonundan biri olan NK hücreler, kemik iliğindeki lenfoidprogenitör hücrelerden gelişirler. (1). En son yapılan çalışmalar, NK hücrelerin lenf nodlarında ve karaciğerde de gelişebildiğini ayrıca dalak, akciğer, rahimde de bulduklarını göstermiştir (2). NK hücreleri periferik kan lenfositlerinin %5-10 unu kadarını oluşturur fakat yaşa bağlı olarak periferik kanda bulunma oranları değişebilir (3). Olgun NK hücreler sahip oldukları geniş bir sitoplazma içindemembran parçalayan proteinler (perforin) ve proteolitik aktivite gösteren enzimler içeren (granzim) granüllerle morfolojik olarak diğer lenfositlerden farklıdırlar (4).

İşlevleri arasında doğal sitotoksitede görev almak ve sitokin üretmek de olan NK hücreleri, adaptifimmün sistemde görevli olan T ve B lenfositlerden farklı olarak TCR reseptörü taşımazlar. Bir antijen sunumuna ihtiyaç duymaksızın hücre yüzeylerinde taşıdıkları konak hücre reseptörleri sayesinde direkt ve çabuk bir şekilde aktive olabilirler. Bu sayede NK hücreler patojenlere karşı ilk savunma hattını oluştururlar (5).Hücre aracılı doğal sitotoksiteden sorumlu NK hücreleri taşıdıkları CD56 yüzey belirteciyle diğer lenfositlerden ayrılırlar ve CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> hücreler olarak anılırlar (6). Doğal immüitenin bu önemli hücreleri yaklaşık 30 yıl önce keşfedilmiş olup o zamanlardan günümüze kadar sahip oldukları başka yetenekleri de hala ortaya çıkarılmaktadır (7).

NK hücrelerinin yeteneklerinden biri, rekombinant aktivasyon geninin (RAG) kodladığı B ve T lenfositlerin sahip olduğu reseptörlerden farklı olarak kodlanmış, inhibitör ve aktivatör reseptörler sayesinde önceden bir duyarlılaşma olmadan anormal hücreleri hızlı bir şekilde tanıyıp cevap vermesidir (8). Ayrıca MHC-1(majör histocompatibility) molekülünü tanıyan baskılayıcı reseptörler NK hücreler tarafından ifade edilir bu sayede MHC-1 molekülünü hücre yüzeyine sunan normal hücreler NK hücrelerin öldürücü etkisinden korunur fakat transforme hücreler ya da virüsün MHC-1 sentezini bloke ettiği enfekte hücreler NK hücre tarafından tanınmaz ve tehdit oluşturan hücre olarak algılanarak NK hücrenin sitotoksik etkisine maruz kalırlar (9).

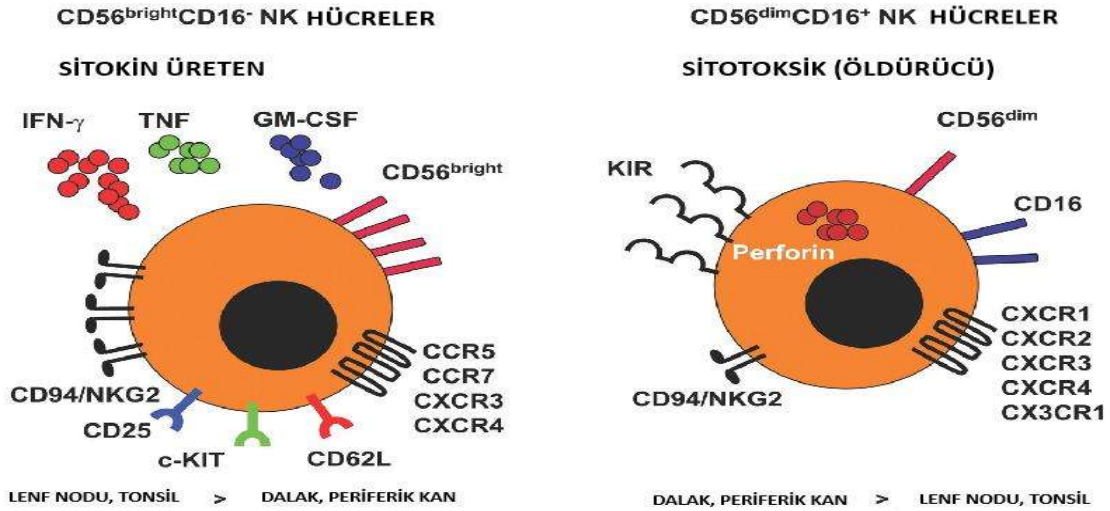
NK hücreler CD8<sup>+</sup> ve CD4<sup>+</sup> T lenfositlerden farklı olarak antijen bağımsızdır. Bu hücreler patojenleri NK reseptörleri ( NKR'ler) aracılığıyla tanıyıp ortadan kaldırarak görevlerini yerine getirirken bir yandan da diğer immün sistem hücrelerini de bazı sitokinler salgılayarak uyarırlar (10). NK hücreler immün yanıtta kritik bir rol oynayan IFN- $\gamma$  gibi sitokinler üretirler. IFN- $\gamma$ , Makrofajlarla koordineli bir şekilde iş birliği içinde bulunan NK hücreler arasında iletişimi sağlamakla görevli bir sitokindir. IFN- $\gamma$  tümör hücrelerinin ve virüsle enfekte olmuş hücrelerin proliferasyonu azaltırken, antijen sunan hücrelerde MHC-1 molekülünün ekspresyonunu artırarak T hücre immün yanıtının şekillenmesini sağlar (11).

NK hücrenin bilinen etki mekanizmalarından sonuncusu ise humoralimmün yanıtta üstlendiği görevdir; NK hücreler membran yüzeylerinde IgG antikörlerinin bağlanabileceği Fc reseptörleri taşırlar ve bu sayede antikörle kaplı hücrelere bağlanarak sitolitik aktivitelerini gerçekleştirirler (12). NK hücrelerinin sahip

oldukları çeşitli reseptörlerle kanser hücrelerini tanıyıp onları farklı mekanizmalar kullanarak ortadan kaldırma özellikleri klinikimmünoterapötik yöntemler için halen bir araştırma konusudur (13). NK hücre özellikleri sayesinde kanser immünoterapisi hızla ilerlemekte, antikorlar ya da interlökinler kullanarak yapılan basit tedaviler yanında genetik mühendisliği ile modifiye edilmiş NK hücre genleri kullanılarak yapılan kompleks tedaviler de gün be gün keşfedilip geliştirilmektedir (14). Ayrıca NK hücrelerin virüs kontrolü üzerindeki etkilerinin İnfluenza virüsü, HIV, HCV, Coxsackievirus ve Poxvirüs gibi modeller dahil olmak üzere farklı enfeksiyon modellerinde de kilit bir rol oynadığı kanıtlanmış bir durumdur (15). Otoimmün hastalıklarda da elde edilen kanıtların çoğu, NK hücrelerin immneregülasyondaotoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (16).

### 1.1. NK Hücre Kimliği (NK reseptörleri)

NK hücelere kimlik kazandıran reseptörler (NKR'ler) lektin yapıda olup germ-line kodlanmış transmembran proteinlerinden oluşmaktadır. Bu transmembran proteinler NK hücre aktivasyonunu ve hemaostazı düzenleyen doğal sitotoksikite ve immünglobulin reseptörlerini kapsayan geniş bir gruptur (17). NK hücreler T ve B lenfositlerin taşıdıkları reseptörlerden farklı olarak hücre yüzeylerinde CD16 ve CD56 yüzey belirteçlerini ifade ederken CD3 markırını taşımazlar ve CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>fenotipinde lenfositler olarak tanımlanırlar (18). Bu grup NK hücreler ayrıca CD56 ve CD16 (FcγRIII)markırlarını hücre yüzeylerinde bulundurmalarına göre alt gruplara ayrılır; CD16 molekülü, CD56<sup>dim</sup> NK hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilirken, CD56<sup>bright</sup> hücreler de ise bu oran daha düşüktür (19). CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> hücreler periferik kanda bulunan yüksek sitotoksik aktivite göstererek tümör hücrelerini yok eden aktif NK hücreleri olarak tanımlanırlarken CD56<sup>bright</sup> CD16<sup>-</sup> hücreler ise daha çok lenfoid organlarda bulunan, bol miktarda sitokin üretebilen fakat yeterli sitotoksik aktivite gösteremediği için tümör hücrelerini yok etmekte yetersiz kalan NK hücre tipleridir (20). (Şekil-1)



Şekil-1: NK Hücrelerin CD56 CD16 markırına göre sahip olduğu reseptörler (94)

NK hücreye kimlik kazandıran temel hücre yüzey markırları (CD56 ve CD16) dışında bazı reseptörler ise NK hücrenin olgunlaşmanın son aşamasında hücre yüzeylerinde belirirler; CD57 yüzey markırını bunlardan biri olup, CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> NK hücrelerin çoğunda bulunan, proliferasyon yetenekleri oldukça azalmış olan olgun NK hücre reseptörleridir (21). CD56<sup>dim</sup> hücreler CD56<sup>bright</sup> hücrelerden farklı olarak IL-2 ve IL-15 sitokinlerinin bağlandığı IL2Rb/IL2Rc reseptörlerini eksprese eder, CD56<sup>bright</sup> hücrelerde ise IL-2'nin yüksek afiniteyle bağlandığı IL2Ra reseptörü ile kök hücrefaktörünün (SCF) ligandı olan CD117 ve CD 127 (IL-7Ra) ifadesi vardır (22-23). Sitokinlerden başka doğal ve edinsel bağışıklık arasında bağlantı kurulmasında önemli rolleri olan NK hücrelerin inflamasyon alanına göçünde, adezyon ve kemotaksis olayında aracılık yapan CXCR4, CXCR3 ve CX3CR1 gibi NK hücrelerinin alt gruplarına ve aktivasyon seviyelerine göre düzenlenen bazı kemokinler NK hücreler tarafından eksprese edilir (24). NK kemokin

reseptörleri hücre alt gruplarına göre farklılık gösterir örneğin;CD16<sup>+</sup> hücreler CXCL8 / IL-8, CXCL10/ IP-10 ve CX3CL1 / Fraktalkinligandlarına bağlanan CXCR1, CXCR3, CXCR4 ve CX3CR1 reseptörleri ifade ederken CCR1, CCR2, CCR3,CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9 ve CXCR5 reseptörlerini taşımazlar. CD16<sup>-</sup> hücrelerinde ise CCL19/MIP-3b ligandına bağlanan yüksek oranda CCR7 reseptörü düşük oranda CXCR3 ve CXCR4 reseptörlerin ifadesi vardır (25).

NK hücreler fenotiplerini belirleyen tüm bu markırlar dışında immün yanıtlarını düzenleyici MHC-1 (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-E) ilişkili inhibitör KIRs ve CD94/NGG2Agibi reseptörler ile aktivatör reseptörler olan immünglobulin benzeri ( KIRs) reseptörleri, NKG2D reseptörlerive 3 alt gruptan (NKp30, NKp44, NKp46) oluşan doğal sitotoksiste reseptörlerini (NCRs) taşırlar(26-27).Fakat NC( doğalsitotoksiste) reseptörlerinden NKp30(CD337) ve NKp46 (CD335) reseptörleri aktif ve inaktif NK hücrelerin her ikisinde de ekprese edilirken NKp44 (CD336) reseptörü yalnızca aktif NK hücrelerinde ifadesi olan reseptörlerdir (28).

NK hücre aktivasyonun düzenlenmesinde hedef hücreye bağlanmayı kuvvetlendiren LFA(1,2,3) gibi adezyon reseptörleri mevcuttur. Bu reseptörler hedef hücre yüzeyinde bulunan ICAM ve CD2 gibi ligandlara bağlanarak işlevlerini yerine getirirler (29). NK hücre adezyon molekülleri arasında hücre yapışması, hücre iskeleti, proliferasyon ve sağkalımdan sorumlu diğer bir önemli grup olan nektin ve nektin benzeri immünglobulin süper ailesine ait CD226, CD96 ve TIGIT(T cellimmunoreceptorwithimmunoglobulinand ITIM domains) gibi reseptörler ile bu reseptörlerin hedef hücreye bağlanmasını sağlayan liganları olan CD122 ve CD155 molekülleri NK hücre aracılı sitotoksiste ve IFN-  $\gamma$  üretimini düzenlenmektedir (30).

Tümör kaynaklı İmmün baskılamada önemli bir kontrol noktası olan ve programlanmış hücre ölümünü tetikleyen PD-1 (CD279) ölüm reseptörü,olgun NK hücrelerde bulunur ve hedef hücrenin PD1- L ligandına bağlanarak hücrenin apoptozuna sebep olur ayrıca PD-1<sup>+</sup> NK hücrelerde (KIR+NKG2A-CD57+) sitolitik aktivite de azalmıştır (31). Fas, TRAIL ve PD-1 gibi ölüm reseptörlerinin mekanizması NK hücrenin litik granüllerinden bağımsız olarak caspase-8 ekstrinsikapoptoz yolunu kullanarak NK hücrenin sitotoksik fonksiyonunu aktive etmelerine dayanır (32).

NK hücrenin aktivatör reseptörleri arasında yer alan bir diğer önemli grup ise CD150 (SLAM), CD244 (2B4), CD84, CD299 (Ly-9), NTB-A (Ly-108), CD319 (CRACC: CD2 Benzeri) gibi reseptörleri ihtiva eden SLAM (sinyal oluşturan lenfosit aktivasyon molekülü) reseptör ailesidir (33). Bu aktivatör reseptör ailesinde sinyal iletimini gerçekleştiren en önemli adaptör protein olan SAP, ilk kez NK hücrelerinde keşfedilmiştir (34). NK hücrelerin yanı sıra SAP proteini T ve B lenfositler ile makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, trombositler, granülositler, hematopoetik kök hücreler ile progenitör hücrelerde de bulunur (35-36). SAP proteini immün sistemde oldukça önemli bir protein olmakla birlikte bu proteini kodlayan SH2D1A genindeki mutasyondan dolayı primerimmün yetmezlik hastalıklardan biri olan XLP (X' e bağlı Lenfoproliferatif Sendrom) hastalığı ortaya çıkmaktadır (37).

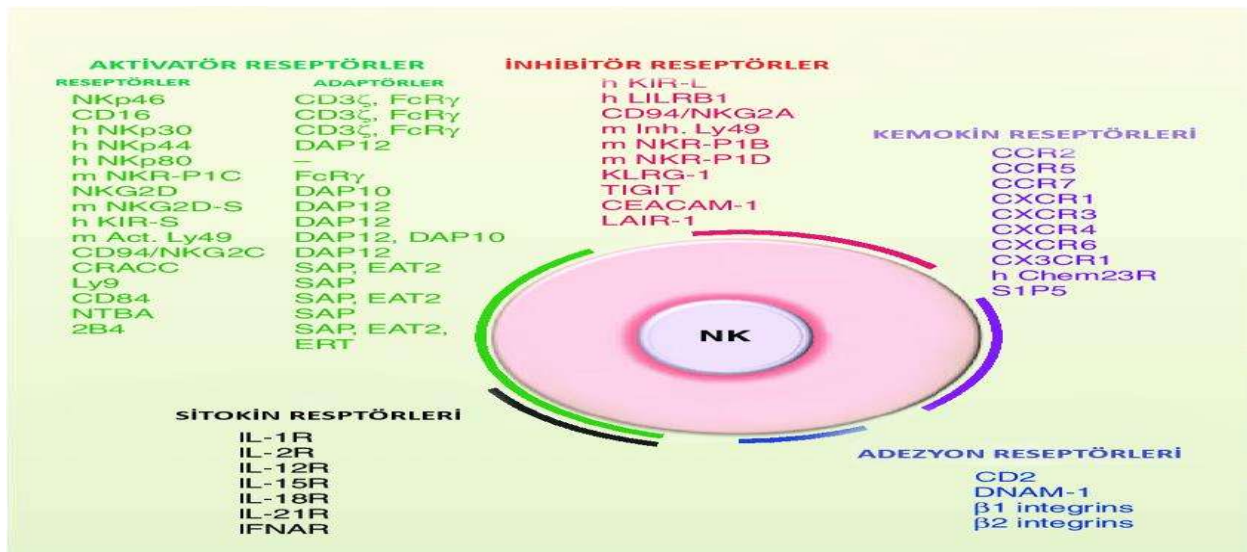
NK hücrelerin aktivasyonunu düzenleyen aktivatör reseptörlerle koordineli bir şekilde çalışan ve immün yanıtın aşırıya kaçmasını engelleyen İnhibitör reseptörler de bulunmaktadır ve bu reseptör ailesi,KIRs (Killer inhibitör reseptors) ile CD94<sup>-</sup> NKG2A olarak tanımlanır. Bu aile üyeleri, sağlıklı hücreler üzerinde self-MHC sınıf I ligandlarını tespit etmeye ve NK hücre aktivasyonunu engellemeye yardımcı olurlar (38). NK hücrelerinin self, non- self ayrımı yapmasına yarayan MHC-1 molekülüne spesifik yada MHC-1 ile ilişkili ligandların dışında sitotoksik aktivitelerini düzenleyen CD16, CD69, NKR-P1, NTBA, 2B4, DNAM-1, NKp30, NKp44, NKp46, NKp65 ve NKp80 gibi aktivatör ve inhibitör NK hücre reseptörleri bulunur.Ayrıca G1 (KLRG1), LAIR-1 gibi Lektin benzeri reseptörleri ve bu reseptörlere bağlananIgGFc (CD16), C1r (NKR-P1), CD48 (2B4), CD155 (DNAM-1), B7-H6 (NKp30), keratinocyte ilişkili C-lektin; KACL (NKp65), AICL (NKp80), E-cadherin (KLRG1) ve kollejen (LAIR-1) gibi ligandlara bağlanan reseptörler de taşırlar (39). Tüm bu NK hücre reseptörleri; killer Ig- like, lökosit Ig- like reseptör ve doğal sitotoksiste reseptörlerini (NKp46) içeren İmmünglobulin süper reseptör ailesidir ve 19. Kromozomda yer alan LRC (lökosit reseptör kompleksi) bölgesinden köken alır. Hücre yüzeyindeki 30' dan fazla glikoprotein yapısındaki C-Lektin tipi süper reseptör ailesi ise genetik olarak 12. Kromozom(12p13) üzerinde bulunan NK gen kompleksi (NCR) olarak bilinen gen bölgesinden köken alırlar ve bu genetik köken NK dışındaki diğer immün sistem hücrelerinde için de ortaktır (40-41).

NK hücre yüzeyinde bulunan tüm bu inhibitör (KIRs, CD94, NKG2) ve aktivatör (NCRs) reseptörlerin hücre içine sinyal iletimi mekanizmaları ITIM ve ITAM olarak tanımlanan sitoplazmik motiflere dayanmaktadır.Bumoleküllerin tirozinlenmesi ya da fosfatlanması sinyal iletim yönünü belirleyen

faktörlerdir (42). ITIM (immunoreceptorTyrbasedinhibitory motif) reseptörleri sitoplazmik bölgeye uzanan kuyruklarında tirozin bağlı olup bu bölgeler, gelen sinyalle fosforile olur daha sonra SHP1 veya SHP2 gibi fosfatazlar içeren SH2 domein proteininin işleviyle aktive edici sinyal bloke olur ve böylelikle MHC-1 taşıyan sağlıklı hücelere karşı NK hücre devre dışı bırakılır(43).

ITAM (immunoreseptörtyrozin-basedaktivatör motif) moleküllerinin NK hücreleri aktive etmesi ise çeşitli yollarla olmaktadır; bunlardan biri CD16 reseptörlerince alınan sinyallerin FcεRIλ

adaptör molekülü aracılığıyla NK hücrelerin aktivasyonunu sağladığı yol olup bir diğeri ise NCR'ler arasında yer alan ve aktivatör reseptörlerden olan NKp30 ve NKp46 reseptörlerinin NK hücreleri aktif hale getirmek ve sinyal iletimini gerçekleştirebilmek için FcεRIλ adaptör molekülü ile birlikte bir diğerk aktivatör reseptör olan B24 reseptörüne ihtiyaç duymasındır (44). Enfekte ya da DNA hasarı olan stress altındaki hücrelerde eksprese edilen ULBP ailesine ait MICA ve MICB gibi ligandlara bağlanan ve aktivatör bir reseptör olan NKG2D reseptörünün aldığı sinyaller DAP10 denilen transmembran molekül üzerinden gerekli cevabı oluşturmak üzere YxxM (ITAM) motifi ile hücre içine aktarılır (45).



**Şekil-2:** NK hücre reseptörleri. NK hücreleri, aktive edici (yeşil), inhibe edici (kırmızı), yapışma (mavi), sitokin (siyah) ve kemotaktik reseptörler (mor) olarak gruplandırılabilen birçok hücre yüzeyi reseptörünü eksprese eder. MHC sınıf I özel reseptörlerine ek olarak,MHC olmayan ligandlara özgü diğerk NK hücre inhibitör reseptörleri de NK hücre reaktivitesini düzenler (95)

## 1.2. NK Hücre yanıtında sitokinlerin rolü

NK hücrelerin hematopoetik kök hücrelerden olgun hücre haline erişinceye kadar geçen tüm bu gelişim ve farklılaşma süreçlerinin her bölümünde sitokinler büyük roller üstlenirler ve bu süreç transkripsiyon faktörlerinin ve HSC lerden kaynaklanan sitokinlerin koordineli bir şekilde çalışmasıyla tamamlanır (46).

NK hücreler innatelenfoid hücre gruplarının (ILC1, ILC2,ILC3) üçüncü grubunda yer alır ve diğerk innate lenfositler gibiIFN-gama ve TNF- beta salgırlarlar (47). NK hücreler gelişimlerini ve fonksiyonlarını gerçekleştirmeleri için ise transkripsiyon faktörleri ( E4BP4, T-bet, Eomes, GATA-3) ve çoklu sitokinlerin sağladığı hücre içi ve hücre dışı sinyallerin koordinasyonlu bir şekilde çalışmasına ihtiyaç duyarlar (48). NK hücreler gelişimleri sırasında tek tip homojen bir grup olmaktan ziyade hem sitotoksik, regülatör ve tolere edici NK hücreler olarak ayrılmakta hem de çeşitli dokularda farklı heterojen gruplar halinde bulunmaktadırlar (49). Buldukları doku ve organlardaki fenotipleri ise taşıdıkları CD69 (deri),CD103(uterus) ve CD49a (karaciğerk) gibi yüzey belirteçlerine göre belirlenir (50).

NK hücrelerin gelişimlerinde ve farklı fenotiplere bürünmesinde IL-12,IL-15, IL-18, IL- 3, IL-10, IL-2 gibi sitokinlerin yanı sıra IFN-gama, TGF-beta gibi faktörler etkili olmaktadır, örneğin CD56<sup>dim</sup> NK hücrelerin güçlü sitotoksik etkiye sahip olmaları IL-12,IL-15 ve IL-18 gibi sitokinlerin etkisiyle olmaktadır (51-52). Bu gibi NK hücre aktivasyonunu arttıran sitokinlerle yapılan deneysel çalışmalarda, tasarlanan rekombinant IL-15 gibi aktivatör sitokinlerin bilhassa antikor bağımlı NK hücre sitotoksitesini artırarak kanser hücreleriyle savaşta etkili olabileceği görülmüştür (53). IL-8 gibi farklılaşmada görevli sitokinler sayesinde bazı myeloid hücre yüzey markörlerini taşıyan hücre öncülleri NK hücreye farklılaşabilirler (54). NK hücre progenitörleri ayrıca (IL)-13, GM-CSF ve IL-22 gibi farklılaşmaya yönelik sitokinler de salgırlar (55).IL-21 ile yapılan deneysel çalışmalarda ise bu sitokininin NK hücre poliferasyonunu azalttığı fakat matürasyon sürecinde hücre yüzeyine matür NK hücrelere özgü yüzey belirteçlerinin ifadesini arttırdığı saptanmıştır (56). IL-18 ise NK hücre farklılaşmasında, NK hücrelerin sitolitik aktivasyonunu arttırmadan yalnızca matürasyonun farklı bir yolağını indükleyen bir sitokindir (57).

Sitokinlerin yanı sıra NK aracılı immün yanıtta; NK hücrelerin inflamasyon alanına göçü, sitotoksik aktivetelerinin düzenlenmesi gibi görevleri üstlenen sitokinlerin alt grupları olan MIP-1<sub>α</sub>, MIP-1<sub>β</sub>, IL-8, and RANTES gibi kemokinler de iş görürler (58). Dört ana gruptan oluşan kemokin ailesi (C, CC, CXC, CX3C) üyeleri olan CXCR1, CXCR4, CX3CR1, CCR2, CCR5 VE CXCR3 gibi reseptörler sayesinde de kemokin proteinleriyle oluşan sinyali hücre içine aktarıp gerekli cevabı başlatabilirler (59). Ayrıca NK hücre gelişimi ve farklılaşmasında sitokin ve kemokinlerin yanı sıra miRNA' larında rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (60). miRNA' larla birlikte kodlanmayan bölge (Noncoding) olarak anılan ncRNAların çeşitli genleri regüle ederek NK hücre fonksiyonlarını düzenledikleri son çalışmalarla ortaya konulmuştur (61).

## 2. NK HÜCRE ALT GRUPLARI

Tümör hücrelerine ve virüslere karşı savaşan İmmün sistemin geniş granüllü büyük lenfositleri olarak adlandırılan NK hücreler aslında çok da homojen bir hücre grubu değildir. NK hücreler buldukları dokuya ya da üstlendikleri görevlere göre NK<sup>tolerant</sup>, (CD56<sup>bright</sup>CD27<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>), NK<sup>sitotoksik</sup> (CD56<sup>dim</sup>CD27<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>) ve NK<sup>regulator</sup> (CD27<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>) olmak üzere üç ana alt gruplara ayrılırken bu ayrım taşıdıkları CD27 ve CD11b yüzey belirteçlerine göre yapılmaktadır (62).

NK hücrelerin bir başka grubu olarak bilinen NKT (NK T hücreler) hücreleri NK hücrelerden farklı olarak endojen ve ekzojen lipid yapıdaki antijenleri MHC sınıf -1 benzeri bir molekül olan CD1b reseptörleri ile tanıyabilir ve salgıladıkları IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-13, IL-17, IL- 21 ve IL-22 gibi sitokinlerle T ve B lenfositleri uyatarak immün yanıtı tetikleyebilirler (63). NKT hücreler Tip I ve Tip II NKT olarak iki alt gruba daha ayrılır ve her iki grup da lipid yapıda (glikolipit veya fosfolipit) antijenlere yanıt vermektedir. Fakat NKT-I (iNKT) olarak anılan grup yarı değişken T hücre reseptörü (semi- variant TCR) eksprese ederken NKT-II tip hücrelerinin TCR reseptör repertuarı daha geniş olup  $\alpha$ -  $\beta$  TCR zincirlerini kullanarak ligandlarına bağlanırlar. NKT-I hücrelerin yarı değişken TCR reseptörü  $\alpha$ GalCer/CD1d ligandına bağlanarak aktif olurken bu ligand NKT-II hücrelerini aktif hale getirme de yetersiz kalır. NKT-II hücrelerin  $\alpha$ -TCR,  $\beta$ -TCR reseptörleri ise farklı yapıdaki lipidleri (sfingolipitler, gliserolipit ve fosfolipit) tanıyarak bunların  $\beta$ GlcCer ve  $\beta$ GalCer gibi ligandlara bağlanmasıyla aktivasyon gerçekleşir (64-65).

Tipki T ve B lenfositler gibi edinsel immünite hücrelerinin bir özelliği olan bellek oluşumu, biraz farklı mekanizmalarla NK hücrenin alt gruplarından biri olan NK bellek hücreye dönüşümü sırasında da meydana geldiği dolayısıyla da NK hücreler sayesinde aslında doğal immüntenin de bir hafızaya sahip olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (66).

## 3. NK HÜCRE VE İMMÜNÖTERAPİDEKİ YERİ

Günümüzde kanser hücrelerini ve tümörleri yok etmek için kullanılan kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerinin artık kanser kök hücrelerini yok etmede yetersiz kaldığı ispatlanmıştır ve bu sebeple gerek tümörlere gerekse kanser kök hücrelerine yönelik yeni yöntemler geliştirme ihtiyacı doğmuştur (66). Günümüze kadar immünoterapi demonoklonal antikorlar, sitokinler, TLR (Tolllike reseptörler) ve önceden uyarılmış immün hücreler gibi çeşitli terapötik ajanlar kullanılmış olup gün geçtikçe farklı yaklaşımlar da türetilmektedir (67).

Kanser tedavisine yönelik farklı yaklaşımlardan biri immün sistem hücrelerinin özelliklerinden faydalanmak olmuştur. NK hücreler bu konuda sahip oldukları bir takım özelliklerle diğer hücrelerden daha avantajlı durumdadır. Örneğin NK hücreler spesifik bir antijene özgü olmayıp belirli bir HLA allotipi üzerinde taşınan spesifik bir antijen ifadesine gerek duymaz. Aşı terapileri ya da monoklonal antikorlarla yapılan terapiler gibi spesifik antijenin kullanıldığı tek tip immün yanıtı başlatan tedavilerden farklı olarak NK hücrelerin aynı anda farklı sitolitik yanıtı uyarabilen çeşitli ligandları mevcuttur ayrıca NK hücrelerin izolasyonu ve in vitro ortamda çoğalması daha kolaydır. T hücreye dayalı terapilerde yanıtın aşırıya kaçmasını önlemek için bir de intihar vektörü gerekirken NK hücrelerin zaten kısa olan ömürleri sayesinde ayrıca böyle bir vektöre gereksinim duyulmaz (68). NK hücrenin buna benzer daha birçok özelliği immünoterapide hem bir avantaj hem de bir umut ışığı olmuştur.

#### **4. NK HÜCRENİN İMMÜNOTERAPİYE UYARLANIŞI**

NK Hücreler yapılan araştırmalar sonucu birçok modifikasyonla kanser tedavi çalışmalarında kullanılmaktadır. Bunların başında aşağıda belirtilen Adaptif hücre transferi (ACT) yöntemleri ilk sırada gelmektedir. (Şekil-3)

##### **4.1. Allojenik NK hücreler**

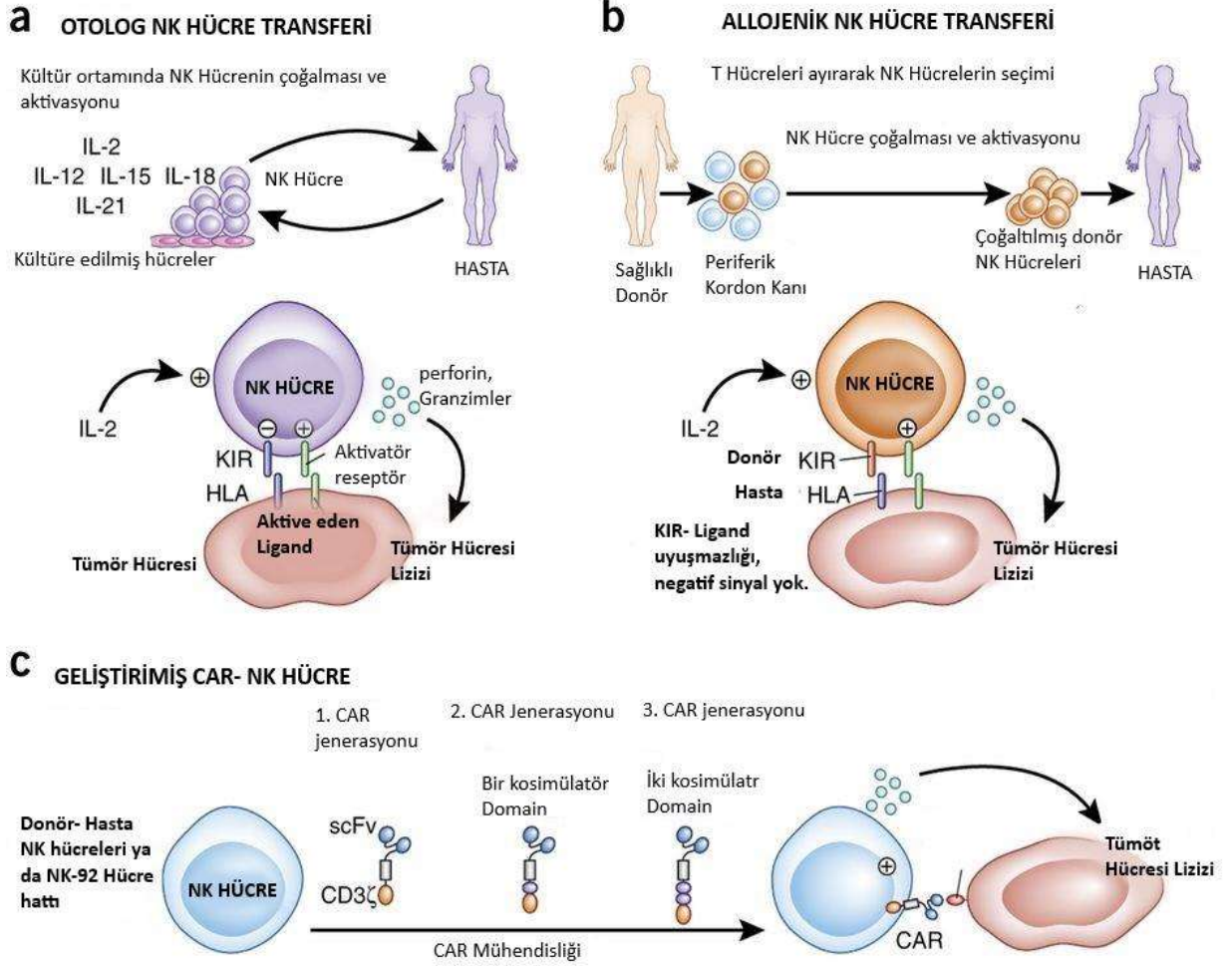
Sağlıklı insan kanından izole edilen NK hücreler IL-2 ve IL-5 gibi sitokinlerle in vitro uyarılarak aktive edilip (Lenfokinle aktive olan hücreler; LAK) hastaya transfer edilir. Uygulanan bu yöntemde 1. Evrede birçok kanser türünde kemoterapi ile birlikte kullanıldığında güvenli bir şekilde etkili olduğu fakat tek dezavantajının ise KIR ve MHC uyumsuzluğu oluştuğunda bazı olumsuzlukların yaşanabileceği ve graft-versus-host (Gvhd) reaksiyonları oluşturma riskinin olduğu gösterilmiştir (69).

##### **4.2. Otolog NK hücre terapi**

Bu yöntemde hastada aktive edilen NK hücreler alınarak kültür ortamında IL-15, IL-18 ve IL-12 gibi sitokinlerle in vitro olarak çoğaltılır ve hastaya geri transfer edilir fakat bu uygulamada sitokinlerce aktive olmuş NK hücreler tümör hücreleri üzerindeki stres moleküllerini tanımaktadır. Fakat kanser hücrelerince hücre yüzeyinde ifade edilen HLA molekülleri yüzünden NK hücre anti-tümör aktiviteleri kısıtlanmaktadır (70).

##### **4.3. NK Hücre Hattı ve Genetik Modifiye edilmiş NK Hücre Terapi**

Kanser hastalarındaki antitömörfaliyetin bozulmasından yola çıkarak NK hücre aktivasyonunu artırıcı ya da inhibisyonunu azaltıcı yollar arayışına girilmiş ve bu yolla terapötik antikorlar, bispesifik proteinler kullanılmış aynı zamanda genetik modifikasyona uğratılmış kimerik antijen reseptörü (CAR) ifadesinde bulunan onkolitik NK hücreler geliştirilmiştir (71). Bu yöntemde hücre hattı olarak allojenik NK hücreler kullanarak IL-21, IL-2, IL-15 gibi sitokinlerle antitümör aktivitesi artırılmış ve CD19 ve CD20 pozitif kanser hücrelerine karşı yüksek afiniteli CAR reseptörü ile genetik olarak modifiye edilmiş CAR-NK-92 hücreler kullanılmaktadır (72).



Şekil-3: NK Hücrelerin immünoterapide kullanımı (96)

## 5. GÜNCEL İMMÜNÖTERAPİ YÖNTEMLERİNDE NK HÜCRELERİN KULLANIMI

Kanserle mücadelede uygulanan kemoterapi ve radyoterapi gibi klasik yöntemler artık günümüzde modern yöntemlerle birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Keza NK hücre (allojenik) ile adenokarsinomlu ve skuamöz karsinomlu hastalarda yapılan immünoterapilerin kemoterapi ile birlikte kombine olarak uygulanmasının özellikle faz 1 evresinde olan bu hastalarda klinik olarak oldukça etkili olduğu görülmüştür (73). Son zamanlarda NK hücre ile yapılan immünoterapi çalışmaları farklı stratejiler kullanılarak yapılmaktadır. Bu stratejilerde; NK Hücrelerle, monoklonal antikörlerin, sitokinlerin, inhibitör reseptörlerin ve Nobel ödüllerine de konu olan immün kontrol noktalarının birlikte kullanılması NK hücreye dayalı yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (74). (şekil-4)

### 5.1. İmmünoterapide NK hücre İmmün kontrol Noktalarının Blokağı ve Monoklonal Antikörlerin Kullanımı

Kansere karşı immünoterapi ile yürütülen savaşta en başta immün kontrol noktaları olarak işlev gören inhibitör KIR: MHC etkileşimini ile CD94: NKG2A inhibitör reseptör ve ligandının etkileşimini ortadan kaldırarak sitotoksisiteyi artırma çalışmaları gelmektedir (75). İmmün kontrol noktalarından olan CTRL-4 ve PD-1 inhibitör reseptörleri dışında yakın zamanda yapılmış çalışmalarda tümör ilişkili NK hücrelerinde ifadesi artan TIGIT inhibitör reseptörüne mAb (monoklonal antikör) bağlanarak bloke edilmiş ve tümör dokusunun çok küçüldüğü gösterilmiştir (76). Bunların dışında KIR, CD25 (IL-2Ralfa),

CD16(FcEIII), IL-2R ve IL-5R gibi NK hücre reseptörleri monoklonal antikorlarla birlikte kanser terapide en çok kullanılan reseptörlerdir (77). Bazı kanser türlerinin 1. evresinde adaptif NK hücrelerin Cetuximab (anti-EGFR) ya da Trastuzumab (anti-HER2) gibimonoklonal antikorlarla birlikte kullanımı daha güçlü bir anti-kanser yanıtın ortaya çıkmasına yardımcı olmaktadır (78).

Monoklonal antikorlardan NK hücre reseptörleri için geliştirilmiş anti- KIR mAb'lar özellikle AML hastalarında kullanılarak NK hücre inhibisyonu ortadan kaldırarak anti-tümör aktivitesini arttırdığının yanı sıra anti-CD20 antikoruna olan rituximabile birlikte kullanıldığında Lenfomalarda da etkin olduğu görülmüştür (79-80). AML ve ALL hastalarında da Monalizumab antikoruna ile NKG2A-CD94 reseptörleri bloke edildiğinde NK hücrelerin sitotoksik aktivitelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (81-82). Nazofarenksve MM (multiplemyeloma) kanserlerinde mAb'larla yapılan FcγR3 reseptörünü hedef alan antikor bağımlı hücresel sitotoksikiteye dayalı NK hücre aracılı bir immün yanıt oluşturularak yapılan yöntemlerin, IMiDs (immunomodilatör) ilaçlarla kombine bir şekilde kullanımı immünoterapide yaygın bir hale gelmiştir. Monoklonal antikorlardan trastuzumab veya pertuzumab gibi kanser hücrelerinde ifadesi olan HER2 ( Human Epitelyalgrowth faktör reseptör 2) reseptörüne karşı kullanılan antikorların yanı sıra son zamanlarda geliştirilen bispesifik antikorlardan oluşan üçlü antikor kombinasyonlarının kullanımının [(HER2)2xCD16] meme, ovaryum ve mide gibi kanser türlerinde CD16 taşıyan NK hücrelerin sitotoksik aktivitesini artırarak trastuzumab antikorunun kullanıldığı immünoterapilerden daha etkin olduğu gösterilmiştir (83-84).

## 5.2. NK Hücre ve CAR antijeni (NK-CAR)

NK hücre ile yapılan immünoterapilerin en son çalışmalar CAR antijeni ile yapılan terapiler olmaktadır zira NK hücrelerin anti tümör faaliyetlerine karşı direnç kazanmış olan başta B hücreli malignansiler dahil bir çok kanserle mücadelede kimerik antijen reseptörü etkili sonuçlar vermiştir (85). CAR antijeni ile yapılan çalışmalarda Retrovirüsler ya da elektroporasyon yöntemi kullanıp genetik mühendisliğinden yararlanarak CD19 a bağlanabilen IL-15 ekspres edebilen ve GVHD ye (graft-versus-host hastalığı) neden olmayan CAR-NK hücreler kordon kanından elde edilmiştir. Elde edilen bu CAR-NK hücreler B hücreli lösemilerde hem invivo hem de invitro denenerek iyi sonuçlar alınmıştır (86).

Adaptif hücresel terapide kullanılan NK hücreler Periferik kandan ve kordon kanından elde edilebildiği gibi pluripotent kök hücrelerden üretilebilmekte ve solid organ tümörlerine karşı kullanılmaktadır (87). Ayrıca CAR antijeni sayesinde NKG2C+ NK hücrelerin, HLA-E ifadesi olan hedef hücrelere karşı anti tümör yanıtının arttığı görülmüştür (88). Neticede TCR yerine viral vektörlere gen aktarımı ile modifiye edilmiş CAR ekspresyonu yapan ve bu sayede MHC antijeninin aksine hedef hücredeki tüm antijeni tanıma yeteneğine sahip NK hücreler geliştirilmektedir. Aynı zamanda aşırı toksisite faaliyetini önlemeye yönelik bir takım yeni çalışmalar da devam etmektedir (89).

## 5.3. Sitokinlerin NK Hücreli İmmünoterapide Kullanımı

Sitokinler NK hücrelerin aktivasyonunu sağladıkları için immünoterapide son derece önemli bir yer tutar zira adaptif NK hücre transferi için üretildikleri hücre hatlarında IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 gibi sitokinlerce aktive olmaktadır (90). Genetik olarak modifiye edilmiş K562 ile NK-92 gibi NK hücre hatları IL-2 ve IL-21 sitokinleri ekspres ederek NK hücrelerin uyarılmasını ve adaptif NK hücrelerin immünoterapide kullanılmasını sağlamaktadır (91)

## SONUÇ

İçinde bulunduğumuz çağın en önemli hastalığı olan Kanser, ortaya çıkışından bu yana çeşitli tedavi yöntemleri kullanılarak ve geliştirilerek yok edilmeye çalışılmıştır. Bu yönde günbegün artan araştırmalar ve buluşlar belki de kanser tedavisini mümkün hale getirebilecek hatta kanser tarih olabilecektir. Kemoterapi, radyoterapi gibi bilinen klasik tedavi yöntemlerinin yanı sıra NK Hücreleri ya da diğer immün sistem hücrelerinin sahip olduğu özellikler kullanarak yapılan terapötik yöntemler, kanserle mücadelede yapılan son dönem immünoterapötik modern yöntemler arasında yer almaktadır. Zira tek başına yetersiz kalan kemoterapi ve radyoterapi immün hücre terapileri ile kombine kullanıldığında daha efektif sonuçlar

vermektedir (92). NK hücre ile yapılan immünoterapilerde NK hücrenin inhibisyonunu engellemek, sitokinler aracılığıyla daha fazla uyarmak, aktivasyonunu arttırmak, viral vektörler kullanarak genetik olarak modifiye edilmiş kimerik antijen reseptörü (CAR) gibi antijene spesifik reseptörleri kullanmak kanser tedavide önemli yollar kat edilmesini sağlamıştır. Her ne kadar tüm bu yöntemler klinikte kullanılmaya başlanmış olsa da NK hücrelerin aşırı aktivasyonundan dolayı artan sitokisite ve sitokin kaynaklı makrofaj aktivasyon sendromu ve hemafagositiklenfositosis gibi etkiler görülebilmektedir (93). Yaşanan en büyük zorluklardan biri de NK hücrelerin *in vivo* olarak aktif hale getirilmesi ile ilgilidir ve bu zorluk aşıldığı vakit NK hücre dayalı immünoterapiler daha özgül hale gelebilecektir. Dolayısıyla adaptifimmün hücre terapiler tek başlarına kullanılmaktan ziyade kombine tedavilerle daha efektif hale getirilerek ilerleyen zamanda kanserle mücadelede kişiye özgü tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli bir kaynak oluşturacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Shifrin, N., Raulet, D. H., & Ardolino, M. (2014, April). NK cell self tolerance, responsiveness and missing self recognition. In *Seminars in immunology* (Vol. 26, No. 2, pp. 138-144). Academic Press.
2. Mandal, A., & Viswanathan, C. (2015). Natural killer cells: in health and disease. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 8(2), 47-55.
3. Pegram, H. J., Andrews, D. M., Smyth, M. J., Darcy, P. K., & Kershaw, M. H. (2011). Activating and inhibitory receptors of natural killer cells. *Immunology and cell biology*, 89(2), 216-224.
4. Morvan, M. G., & Lanier, L. L. (2016). NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nature Reviews Cancer*, 16(1), 7.,
5. Peng, H., & Tian, Z. (2014). NK cell trafficking in health and autoimmunity: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 47(2), 119-127.
6. Cichocki, F., Sitnicka, E., & Bryceson, Y. T. (2014, April). NK cell development and function—plasticity and redundancy unleashed. In *Seminars in immunology* (Vol. 26, No. 2, pp. 114-126). Academic Press.
7. Nouroz, F., Bibi, F., Noreen, S., & Masood, N. (2016). Natural killer cells enhance the immune surveillance of cancer. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 17(2), 149-154.
8. Zamora, A. E., Grossenbacher, S. K., Aguilar, E. G., & Murphy, W. J. (2015). Models to study NK cell biology and possible clinical application. *Current protocols in immunology*, 110(1), 14-37.
9. Montaldo, E., Vacca, P., Moretta, L., & Mingari, M. C. (2013). Understanding human NK cell differentiation: clues for improving the haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Immunology letters*, 155(1-2), 2-5.
10. Mah, A. Y., & Cooper, M. A. (2016). Metabolic regulation of natural killer cell IFN- $\gamma$  production. *Critical Reviews™ in Immunology*, 36(2).
11. Berrien-Elliott, M. M., Wagner, J. A., & Fehniger, T. A. (2015). Human cytokine-induced memory-like natural killer cells. *Journal of innate immunity*, 7(6), 563-571.
12. Abbas AK, Lichtman AH. (2007). *Basic Immunology*; 31-32
13. Ames, E., & Murphy, W. J. (2014). Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 63(1), 21-28.
14. Luevano, M., Madrigal, A., & Saudemont, A. (2012). Generation of natural killer cells from hematopoietic stem cells *in vitro* for immunotherapy. *Cellular & molecular immunology*, 9(4), 310-320.
15. Miletić, A., Krmpotić, A., & Jonjić, S. (2013). The evolutionary arms race between NK cells and viruses: Who gets the short end of the stick?. *European journal of immunology*, 43(4), 867-877.
16. Zhang, C., & Tian, Z. (2017). NK cell subsets in autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*, 83, 22-30.
17. Silva-Santos, B., & Strid, J. (2018). Working in “NK mode”: natural killer group 2 member D and natural cytotoxicity receptors in stress-surveillance by  $\gamma\delta$  T cells. *Frontiers in immunology*, 9, 851.
18. French, A. R., & Yokoyama, W. M. (2003). Natural killer cells and autoimmunity. *Arthritis Res Ther*, 6(1), 1-7.
19. ARAS, Ş. Y., & SARI, E. K. (2017). İmmün Sistem Hücrelerinde CD Molekülleri. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 206-214.
20. Fu, B., Tian, Z., & Wei, H. (2014). Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. *Immunology*, 141(4), 483-489.

21. Lopez-Vergès, S., Milush, J. M., Pandey, S., York, V. A., Arakawa-Hoyt, J., Pircher, H., ... & Lanier, L. L. (2010). CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16+ NK-cell subset. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(19), 3865-3874.
22. Montaldo, E., Zotto, G. D., Chiesa, M. D., Mingari, M. C., Moretta, A., Maria, A. D., & Moretta, L. (2013). Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry Part A*, 83(8), 702-713.
23. Romagnani, C., Juelke, K., Falco, M., Morandi, B., D'Agostino, A., Costa, R., ... & Ferlazzo, G. (2007). CD56brightCD16- killer Ig-like receptor- NK cells display longer telomeres and acquire features of CD56dim NK cells upon activation. *The Journal of Immunology*, 178(8), 4947-4955.
24. Bernardini, G., Antonangeli, F., Bonanni, V., & Santoni, A. (2016). Dysregulation of chemokine/chemokine receptor axes and NK cell tissue localization during diseases. *Frontiers in immunology*, 7, 402.
25. Maghazachi, A. A. (2010). Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *The Chemokine System in Experimental and Clinical Hematology*, 37-58.
26. Del Zotto, G., Marcenaro, E., Vacca, P., Sivori, S., Pende, D., Della Chiesa, M., ... & Moretta, L. (2017). Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 92(2), 100-114.
27. Guia, S., Fenis, A., Vivier, E., & Narni-Mancinelli, E. (2018, July). Activating and inhibitory receptors expressed on innate lymphoid cells. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 40, No. 4, pp. 331-341). Springer Berlin Heidelberg
28. Baychelier, F., Sennepin, A., Ermonval, M., Dorgham, K., Debré, P., & Vieillard, V. (2013). Identification of a cellular ligand for the natural cytotoxicity receptor NKp44. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(17), 2935-2942.
29. Todros-Dawda, I., Kveberg, L., Vaage, J. T., & Inngjerdigen, M. (2014). The tetraspanin CD53 modulates responses from activating NK cell receptors, promoting LFA-1 activation and dampening NK cell effector functions. *PLoS One*, 9(5), e97844.
30. De Andrade, L. F., Smyth, M. J., & Martinet, L. (2014). DNAM-1 control of natural killer cells functions through nectin and nectin-like proteins. *Immunology and cell biology*, 92(3), 237-244.
31. Della Chiesa, M., Pesce, S., Muccio, L., Carlomagno, S., Sivori, S., Moretta, A., & Marcenaro, E. (2016). Features of memory-like and PD-1+ human NK cell subsets. *Frontiers in immunology*, 7, 351.
32. Zhu, Y., Huang, B., & Shi, J. (2016). Fas ligand and lytic granule differentially control cytotoxic dynamics of natural killer cell against cancer target. *Oncotarget*, 7(30), 47163.
33. Demir, N., & Ilhan, F. (2007). Regulation of immune response with signaling lymphocyte activation molecule related receptors. *TURKIYE KLINIKLERI TIP BILIMLERI DERGISI*, 27(4), 540-546.
34. Wu, N., & Veillette, A. (2016). SLAM family receptors in normal immunity and immune pathologies. *Current opinion in immunology*, 38, 45-51.
35. Alari-Pahissa, E., Grandclément, C., Jeevan-Raj, B., Leclercq, G., Veillette, A., & Held, W. (2016). Activation by SLAM family receptors contributes to NK cell mediated "missing-self" recognition. *PLoS One*, 11(4), e0153236.
36. Dragovich, M. A., & Mor, A. (2018). The SLAM family receptors: potential therapeutic targets for inflammatory and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 17(7), 674-682.
37. van Driel, B. J., Liao, G., Engel, P., & Terhorst, C. (2016). Responses to microbial challenges by SLAMF receptors. *Frontiers in immunology*, 7, 4.
38. Martinet, L., & Smyth, M. J. (2015). Balancing natural killer cell activation through paired receptors. *Nature Reviews Immunology*, 15(4), 243-254.
39. Mariuzza, R., & Li, Y. (2014). Structural basis for recognition of cellular and viral ligands by NK cell receptors. *Frontiers in immunology*, 5, 123.
40. Li, Y., Wang, Q., Chen, S., Brown, P. H., & Mariuzza, R. A. (2013). Structure of NKp65 bound to its keratinocyte ligand reveals basis for genetically linked recognition in natural killer gene complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(28), 11505-11510.
41. Hao, L., Klein, J., & Nei, M. (2006). Heterogeneous but conserved natural killer receptor gene complexes in four major orders of mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(9), 3192-3197.

- 42.** Kumar, S. (2018). Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*, *154*(3), 383-393.
- 43.** Kelley, J., Walter, L., & Trowsdale, J. (2005). Comparative genomics of natural killer cell receptor gene clusters. *PLoS Genet*, *1*(2), e27.
- 44.** Koch, J., Steinle, A., Watzl, C., & Mandelboim, O. (2013). Activating natural cytotoxicity receptors of natural killer cells in cancer and infection. *Trends in immunology*, *34*(4), 182-191.
- 45.** Long, E. O., Sik Kim, H., Liu, D., Peterson, M. E., & Rajagopalan, S. (2013). Controlling natural killer cell responses: integration of signals for activation and inhibition. *Annual review of immunology*, *31*, 227-258.
- 46.** Sawai, C. M., Babovic, S., Upadhaya, S., Knapp, D. J., Lavin, Y., Lau, C. M., ... & Reizis, B. (2016). Hematopoietic stem cells are the major source of multilineage hematopoiesis in adult animals. *Immunity*, *45*(3), 597-609.
- 47.** Zhang, Y., & Huang, B. (2017). The development and diversity of ILCs, NK cells and their relevance in health and diseases. *Regulation of Inflammatory Signaling in Health and Disease*, 225-244.
- 48.** Daussy, C., Faure, F., Mayol, K., Viel, S., Gasteiger, G., Charrier, E., ... & Walzer, T. (2014). T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow. *Journal of Experimental Medicine*, *211*(3), 563-577.
- 49.** Wu, Y., Tian, Z., & Wei, H. (2017). Developmental and functional control of natural killer cells by cytokines. *Frontiers in immunology*, *8*, 930.
- 50.** Marquardt, N., Kekäläinen, E., Chen, P., Lourda, M., Wilson, J. N., Scharenberg, M., ... & Michaëlsson, J. (2019). Unique transcriptional and protein-expression signature in human lung tissue-resident NK cells. *Nature communications*, *10*(1), 1-12.
- 51.** Björkström, N. K., Ljunggren, H. G., & Michaëlsson, J. (2016). Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues. *Nature Reviews Immunology*, *16*(5), 310-320.
- 52.** Juelke, K., Killig, M., Luetke-Eversloh, M., Parente, E., Gruen, J., Morandi, B., ... & Romagnani, C. (2010). CD62L expression identifies a unique subset of polyfunctional CD56dim NK cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *116*(8), 1299-1307.
- 53.** Conlon, K. C., Lugli, E., Welles, H. C., Rosenberg, S. A., Fojo, A. T., Morris, J. C., ... & Waldmann, T. A. (2015). Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. *Journal of clinical oncology*, *33*(1), 74.
- 54.** Montaldo, E., Vitale, C., Cottalasso, F., Conte, R., Glatzer, T., Ambrosini, P., ... & Mingari, M. C. (2012). Human NK cells at early stages of differentiation produce CXCL8 and express CD161 molecule that functions as an activating receptor. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *119*(17), 3987-3996.
- 55.** Freud, A. G., & Caligiuri, M. A. (2006). Human natural killer cell development. *Immunological reviews*, *214*(1), 56-72.
- 56.** Stabile, H., Fionda, C., Santoni, A., & Gismondi, A. (2018). Impact of bone marrow-derived signals on NK cell development and functional maturation. *Cytokine & growth factor reviews*, *42*, 13-19.
- 57.** Mailliard, R. B., Alber, S. M., Shen, H., Watkins, S. C., Kirkwood, J. M., Herberman, R. B., & Kalinski, P. (2005). IL-18-induced CD83+ CCR7+ NK helper cells. *The journal of experimental medicine*, *202*(7), 941-953.
- 58.** Fauriat, C., Long, E. O., Ljunggren, H. G., & Bryceson, Y. T. (2010). Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. *Blood*, *115*(11), 2167-2176.
- 59.** Nagarsheth, N., Wicha, M. S., & Zou, W. (2017). Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, *17*(9), 559.
- 60.** Narni-Mancinelli, E., Ugolini, S., & Vivier, E. (2013). Tuning the threshold of natural killer cell responses. *Current opinion in immunology*, *25*(1), 53-58.

- 61.** Yang, C., Shen, C., Feng, T., & Li, H. (2019). Noncoding RNA in NK cells. *Journal of leukocyte biology*, *105*(1), 63-71.
- 62.** Fu, B., Tian, Z., & Wei, H. (2014). Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. *Immunology*, *141*(4), 483-489.
- 63.** Marrero, I., Maricic, I., Feldstein, A. E., Loomba, R., Schnabl, B., Rivera-Nieves, J., ... & Kumar, V. (2018). Complex network of NKT cell subsets controls immune homeostasis in liver and gut. *Frontiers in immunology*, *9*, 2082.
- 64.** Kumar, A., Suryadevara, N., Hill, T. M., Bezbradica, J. S., Van Kaer, L., & Joyce, S. (2017). Natural killer T cells: an ecological evolutionary developmental biology perspective. *Frontiers in immunology*, *8*, 1858.
- 65.** Dasgupta, S., & Kumar, V. (2016). Type II NKT cells: a distinct CD1d-restricted immune regulatory NKT cell subset. *Immunogenetics*, *68*(8), 665-676.
- 66.** Fábrián, Á., Vereb, G., & Szöllösi, J. (2013). The hitchhikers guide to cancer stem cell theory: markers, pathways and therapy. *Cytometry Part A*, *83*(1), 62-71.
- 67.** Cheng, M., Chen, Y., Xiao, W., Sun, R., & Tian, Z. (2013). NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cellular & molecular immunology*, *10*(3), 230-252.
- 68.** Ames, E., & Murphy, W. J. (2014). Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *63*(1), 21-28.
- 69.** Uppendahl, L. D., Dahl, C. M., Miller, J. S., Felices, M., & Geller, M. A. (2018). Natural killer cell-based immunotherapy in gynecologic malignancy: a review. *Frontiers in immunology*, *8*, 1825.
- 70.** Guillerey, C., Huntington, N. D., & Smyth, M. J. (2016). Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. *Nature immunology*, *17*(9), 1025-1036.
- 71.** Li, Y., & Sun, R. (2018). Tumor immunotherapy: new aspects of natural killer cells. *Chinese Journal of Cancer Research*, *30*(2), 173.
- 72.** Klingemann, H., Boissel, L., & Toneguzzo, F. (2016). Natural killer cells for immunotherapy—advantages of the NK-92 cell line over blood NK cells. *Frontiers in immunology*, *7*, 91.
- 73.** Stojanovic, A., & Cerwenka, A. (2018). Checkpoint inhibition: NK cells enter the scene. *Nature immunology*, *19*(7), 650-652.
- 74.** Suen, W. C. W., Lee, W. Y. W., Leung, K. T., Pan, X. H., & Li, G. (2018). Natural killer cell-based cancer immunotherapy: a review on 10 years completed clinical trials. *Cancer investigation*, *36*(8), 431-457.
- 75.** Iliopoulou, E. G., Kountourakis, P., Karamouzis, M. V., Doufexis, D., Ardavanis, A., Baxevanis, C. N., ... & Perez, S. A. (2010). A phase I trial of adoptive transfer of allogeneic natural killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer immunology, immunotherapy*, *59*(12), 1781-1789.
- 76.** Ishikawa, T., Okayama, T., Sakamoto, N., Ideno, M., Oka, K., Enoki, T., ... & Itoh, Y. (2018). Phase I clinical trial of adoptive transfer of expanded natural killer cells in combination with I g G 1 antibody in patients with gastric or colorectal cancer. *International journal of cancer*, *142*(12), 2599-2609.
- 77.** Romagné, F., André, P., Spee, P., Zahn, S., Anfossi, N., Gauthier, L., ... & Wagtmann, N. (2009). Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *114*(13), 2667-2677.
- 78.** Kohrt, H. E., Thielens, A., Marabelle, A., Sagiv-Barfi, I., Sola, C., Chanuc, F., ... & André, P. (2014). Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *123*(5), 678-686.
- 79.** Nguyen, S., Beziat, V., Dhedin, N., Kuentz, M., Uzunov, M., Vernant, J. P., ... & Vieillard, V. (2009). HLA-E up-regulation on IFN-g-activated AML blasts impaired CD94/NKG2A-dependent NK

cytolysis following haplo-identical haematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 43(S1), S302-S302.

**80.** Godal, R., Bachanova, V., Gleason, M., McCullar, V., Yun, G. H., Cooley, S., ... & Miller, J. S. (2010). Natural killer cell killing of acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia blasts by killer cell immunoglobulin-like receptor–negative natural killer cells after NKG2A and LIR-1 blockade. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(5), 612-621.

**81.** Tan, L. S. Y., Wong, B., Gangodu, N. R., Lee, A. Z. E., Kian Fong Liou, A., Loh, K. S., ... & Lim, C. M. (2018). Enhancing the immune stimulatory effects of cetuximab therapy through TLR3 signalling in Epstein-Barr virus (EBV) positive nasopharyngeal carcinoma. *Oncoimmunology*, 7(11), e1500109.

**82.** Fionda, C., Stabile, H., Molfetta, R., Soriani, A., Bernardini, G., Zingoni, A., ... & Santoni, A. (2018). Translating the anti-myeloma activity of Natural Killer cells into clinical application. *Cancer treatment reviews*, 70, 255-264.

**83.** Oberg, H. H., Kellner, C., Gonnermann, D., Sebens, S., Bauerschlag, D., Gramatzki, M., ... & Wesch, D. (2018). Tribody [(HER2) 2xCD16] is more effective than trastuzumab in enhancing  $\gamma\delta$  T cell and natural killer cell cytotoxicity against HER2-expressing cancer cells. *Frontiers in immunology*, 9, 814.

**84.** Fionda, C., Stabile, H., Molfetta, R., Soriani, A., Bernardini, G., Zingoni, A., ... & Santoni, A. (2018). Translating the anti-myeloma activity of Natural Killer cells into clinical application. *Cancer treatment reviews*, 70, 255-264.

**85.** Romanski, A., Uherek, C., Bug, G., Seifried, E., Klingemann, H., Wels, W. S., ... & Tonn, T. (2016). CD 19-CAR engineered NK-92 cells are sufficient to overcome NK cell resistance in B-cell malignancies. *Journal of cellular and molecular medicine*, 20(7), 1287-1294.

**86.** Liu, E., Tong, Y., Dotti, G., Shaim, H., Savoldo, B., Mukherjee, M., ... & Rezvani, K. (2018). Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia*, 32(2), 520-531.

**87.** Zhu, H., Lai, Y. S., Li, Y., Blum, R. H., & Kaufman, D. S. (2018). Concise Review: Human Pluripotent Stem Cells to Produce Cell-Based Cancer Immunotherapy. *Stem Cells*, 36(2), 134-145.

**88.** Oei, V. Y. S., Siernicka, M., Graczyk-Jarzynka, A., Hoel, H. J., Yang, W., Palacios, D., ... & Malmberg, K. J. (2018). Intrinsic functional potential of NK-cell subsets constrains retargeting driven by chimeric antigen receptors. *Cancer immunology research*, 6(4), 467-480.

**89.** Barbaros, M. B., & Dikmen, M. (2015). Kanser immünoterapisi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 31(4), 177-182.

**90.** Matosevic, S. (2018). Viral and nonviral engineering of natural killer cells as emerging adoptive cancer immunotherapies. *Journal of immunology research*, 2018.

**91.** Granzin, M., Wagner, J., Köhl, U., Cerwenka, A., Huppert, V., & Ullrich, E. (2017). Shaping of natural killer cell antitumor activity by ex vivo cultivation. *Frontiers in immunology*, 8, 458.

**92.** Dahlberg, C. I., Sarhan, D., Chrobok, M., Duru, A. D., & Alici, E. (2015). Natural killer cell-based therapies targeting cancer: possible strategies to gain and sustain anti-tumor activity. *Frontiers in immunology*, 6, 605.

**93.** Zhao, Z., Chen, Y., Francisco, N. M., Zhang, Y., & Wu, M. (2018). The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(4), 539-551.

**94.** Lünemann, A., Lünemann, J. D., & Münz, C. (2009). Regulatory NK-cell functions in inflammation and autoimmunity. *Molecular medicine*, 15(9), 352-358.

- 95.** Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., ... & Ugolini, S. (2011). Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *science*, *331*(6013), 44-49.
- 96.** Guillerey, C., Huntington, N. D., & Smyth, M. J. (2016). Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. *Nature immunology*, *17*(9), 1025-1036