

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ALANINDA GÜNCEL KONULAR VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Prof.Dr. Sema TİMURKAAN



yaz
yayınları

**Histoloji ve Embriyoloji Alanında
Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler**

Editör

Prof.Dr. Sema TİMURKAAN

yaz
yayınları

2026

Histoloji ve Embriyoloji Alanında Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Editör: Prof.Dr. Sema TİMURKAAN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5450-23-4

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Histological Structure and Endocrine Functions of the Pancreas	1
<i>Günsel KİRMAN</i>	

Yara İyileşmesinin Histolojik Temelleri: Hücresel ve Ekstrasellüler Matriks Değişiklikleri	20
<i>Kübra Nur ÇALI ÖZÇELİK, Sema TİMURKAAN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

HISTOLOGICAL STRUCTURE AND ENDOCRINE FUNCTIONS OF THE PANCREAS

Günsel KİRMAN¹

1. INTRODUCTION

The pancreas is a mixed gland with both endocrine and exocrine functions and is essential for digestion and metabolic homeostasis. The exocrine portion constitutes most of the organ and delivers digestive enzymes to the duodenum through the pancreatic duct system. The endocrine pancreas consists of the islets of Langerhans scattered within the exocrine parenchyma and releases hormones directly into the circulation. Histologically, the islets contain different endocrine cell populations associated with a rich capillary network, whereas the exocrine compartment is composed of serous acini and ducts. Alpha cells secrete glucagon, beta cells secrete insulin, delta cells secrete somatostatin, and PP cells produce pancreatic polypeptide. Coordinated communication among these hormones is essential for maintaining blood glucose, lipid and carbohydrate metabolism, and overall energy balance. The functional balance between insulin and glucagon enables appropriate metabolic responses during fasting and feeding. Disturbances in endocrine cell function or pancreatic architecture contribute to metabolic and pancreatic diseases, particularly diabetes mellitus. Type 1 diabetes mellitus is characterized by immune-mediated beta-cell

¹ Assistant Professor, Department of Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Siirt University, Siirt, Türkiye, ORCID: 0000-0003-2497-7011

loss, whereas type 2 diabetes mellitus develops through insulin resistance accompanied by progressive beta-cell dysfunction.

2. HISTOLOGICAL ORGANIZATION OF THE PANCREAS

The pancreas is a mixed gland that performs endocrine and exocrine secretory functions (Kamel-ElSayed and Mukherjee, 2023). Histologically, most of the pancreas is composed of exocrine tissue, while the endocrine component consists of the islets of Langerhans scattered throughout the exocrine parenchyma. Although the exocrine and endocrine regions differ morphologically and functionally, they interact through cellular and paracrine mechanisms that contribute to normal pancreatic physiology (Overton and Mastracci, 2022).

The pancreas is organized into lobules separated by connective tissue septa containing blood vessels, lymphatics, and nerves (Sastre et al., 2025). The exocrine pancreas consists of acini and an associated ductal system. Secretory acinar cells synthesize digestive enzymes and release them into the acinar lumen. Ductal and centroacinar cells are also present. Centroacinar cells occupy the transition between the acinus and the terminal duct system (Sastre et al., 2025; Gerasimenko et al., 2023).

Acinar cells contain abundant rough endoplasmic reticulum in their basal cytoplasm, reflecting their high protein-synthetic activity. Their apical cytoplasm contains zymogen granules that store digestive enzymes and enzyme precursors. These products are released into the acinar lumen and transported through the duct system to the duodenum. Thus, the exocrine pancreas is central to the digestion of proteins, carbohydrates, and lipids (Hu et al., 2026).

Centroacinar cells are a distinctive histological feature that helps differentiate the pancreas from other exocrine glands. Located in the center of the acinus, they form the initial portion of the pancreatic duct system and continue into intercalated ducts. Intercalated ducts merge into larger intralobular ducts, which in turn form interlobular ducts and ultimately join the main pancreatic duct, allowing pancreatic secretions to reach the duodenum (Ilie et al., 2024).

The endocrine pancreas is formed by clusters of islet cells located among the exocrine acini. Although the islets constitute only a small proportion of the pancreas, they are essential for glucose homeostasis through the secretion of insulin, glucagon, somatostatin, and other hormones (Ng et al., 2021). Each islet functions as an organized micro-organ in which endocrine cells are closely associated with a dense capillary network, allowing rapid sensing of circulating metabolic signals and efficient hormone delivery (Aplin et al., 2024).

Five major endocrine cell types are recognized in the islets of Langerhans. Alpha cells secrete glucagon, beta cells secrete insulin, delta cells secrete somatostatin, PP or gamma cells secrete pancreatic polypeptide, and the less numerous epsilon cells secrete ghrelin. Coordinated activity among these cell populations regulates blood glucose and energy metabolism (Da Silva Xavier, 2018).

Islet architecture varies among species. Rodent islets commonly show a core-mantle organization in which insulin-producing beta cells are concentrated centrally and glucagon-producing alpha cells and somatostatin-producing delta cells are more peripheral. Human islets have a more heterogeneous and complex organization and show less resemblance to the classic rodent core-mantle pattern (Adams and Blum, 2022).

The close anatomical relationship between endocrine cells and islet capillaries facilitates the detection of circulating metabolic signals and rapid release of hormones into the bloodstream. The proximity of endocrine cell populations also supports paracrine communication. Reciprocal interactions among alpha, beta, and delta cells contribute to the coordinated secretion of insulin, glucagon, and somatostatin and thereby to glucose homeostasis (Hartig and Cox, 2020; Svendsen and Holst, 2021).

Pancreatic histological organization therefore reflects not only the coexistence of endocrine and exocrine tissues but also complex interactions among acinar, ductal, endocrine, and vascular components. These structural and functional relationships allow digestive and metabolic regulatory functions to operate in a coordinated manner (Villaca and Mastracci, 2024).

3. EXOCRINE PANCREAS

The acinus is the basic structural and functional unit of the exocrine pancreas. Acini are organized around a small central lumen and are composed of polarized pyramidal acinar cells. Rough endoplasmic reticulum is abundant basally, whereas zymogen granules accumulate apically. This polarity supports the synthesis, intracellular transport, storage, and controlled apical secretion of digestive enzymes into the acinar lumen (Petersen et al., 2021).

Acinar cells are highly specialized secretory cells with an exceptional capacity for protein synthesis. Digestive enzymes move through the secretory pathway from the endoplasmic reticulum to the Golgi complex, where secretory proteins are processed, sorted, and packaged into zymogen granules. Mature granules accumulate apically. Physiological stimulation increases intracellular Ca^{2+} signaling, which promotes fusion of zymogen

granules with the apical plasma membrane and exocytotic release into the pancreatic duct system (Chen, 2021).

Pancreatic acinar cells synthesize digestive enzymes such as lipase, nuclease, amylase, and phospholipase as well as precursors of proteolytic enzymes. Most proteases, including trypsinogen, chymotrypsinogen, and procarboxypeptidases, are synthesized and stored as inactive zymogens. A major protective mechanism is that these zymogens normally remain inactive within the pancreas and become activated in the intestinal lumen (Geisz-Fremy, 2026).

Exocrine pancreatic secretion is regulated jointly by hormonal and neural mechanisms. Cholecystokinin and acetylcholine released during parasympathetic cholinergic stimulation are major physiological regulators of digestive enzyme secretion. Activation of their receptors on acinar cells generates characteristic intracellular Ca^{2+} signals. Physiological Ca^{2+} signals, particularly in the apical region, regulate the exocytotic release of zymogen granules (Bruce, 2023).

The pancreatic duct system not only transports enzymes but also actively regulates the electrolyte composition and pH of pancreatic fluid. Ductal cells secrete an alkaline bicarbonate-rich fluid, and stimulated pancreatic bicarbonate concentrations in humans may reach approximately 140–150 mM. This secretion neutralizes acidic gastric contents entering the duodenum and establishes suitable luminal conditions for pancreatic digestive enzymes (Ishiguro et al., 2012).

The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is important in ductal bicarbonate secretion. Located on the apical membrane of pancreatic duct cells, CFTR conducts chloride and bicarbonate and functionally interacts with other apical anion transporters. Impaired CFTR function reduces ductal bicarbonate

and fluid secretion, alters pancreatic juice properties, and can contribute to exocrine pancreatic disease (Hegyi et al., 2016).

Maintenance of exocrine pancreatic structural and functional integrity depends on controlled enzyme synthesis and secretion by acinar cells together with adequate fluid and bicarbonate secretion by ductal cells. Premature trypsinogen activation, abnormal interaction between zymogen and lysosomal compartments, and pathological intracellular Ca^{2+} signaling disturb cellular homeostasis and contribute to acinar cell injury and inflammation in acute pancreatitis (Mititelu et al., 2025).

4. ISLETS OF LANGERHANS

The islets of Langerhans are specialized cell clusters scattered throughout the exocrine pancreatic parenchyma and constitute the endocrine component of the organ. Their size and cellular composition vary. Their principal function is to detect changes in circulating nutrients and generate appropriate hormonal responses that maintain glucose homeostasis. Islets are therefore not merely endocrine cell aggregates but organized functional micro-organs in which endocrine cell-cell interactions, paracrine signaling, vascularization, and neural inputs operate together (Abdulreda and Berggren, 2021).

Beta cells are central to islet metabolic function because they secrete insulin in response to increases in blood glucose. They convert metabolic signals generated by glucose metabolism into electrical activity and insulin secretion. Their function is also shaped by paracrine signals from alpha and delta cells, making beta cells part of a complex intercellular communication network (Noguchi and Husing, 2019).

Glucagon, synthesized by alpha cells, is particularly important when blood glucose decreases. Its major target organ is

the liver, where it increases hepatic glucose production and helps restore blood glucose during hypoglycemia. Alpha-cell glucagon secretion is regulated by circulating glucose as well as paracrine signals from beta and delta cells. Insulin and somatostatin are especially important intra-islet regulators of alpha-cell function (Gilon, 2020).

Delta cells represent a smaller endocrine population and secrete somatostatin, a powerful paracrine inhibitor of both insulin and glucagon secretion. Delta cells possess long filopodia-like cytoplasmic extensions that enable communication with more distant alpha and beta cells within the islet (Arrojo e Drigo et al., 2019). PP or gamma cells secrete pancreatic polypeptide, which contributes to the regulation of exocrine pancreatic secretion, gastrointestinal motility, gastric emptying, and food intake (Kojima et al., 2007).

Islets are highly vascularized and contain a dense network of fenestrated capillaries. This organization facilitates delivery of circulating metabolic factors to endocrine cells and rapid transfer of newly synthesized hormones into the circulation (Jansson et al., 2016). Endocrine cells form a coordinated network through direct cell-cell contacts, paracrine signaling, and local vascular communication, allowing each islet to function as an integrated unit that adapts hormone secretion to changing metabolic demands (Hill and Hill, 2024).

5. INSULIN AND GLUCAGON

Insulin and glucagon are major peptide hormones secreted by the islets of Langerhans and are central to glucose homeostasis. Insulin is released from beta cells, whereas glucagon is released from alpha cells. Although their metabolic actions are generally opposing, they are physiologically complementary. Increased blood glucose after feeding stimulates

insulin secretion, promoting glucose utilization and energy storage. During fasting or hypoglycemia, glucagon secretion increases, stimulating hepatic glucose production and mobilization of energy stores (Hædersdal et al., 2023).

5.1. Insulin

Glucose is one of the most important physiological stimuli for insulin secretion. Increased glucose metabolism in beta cells changes cellular energy status and raises the ATP-to-ADP ratio. In the classic stimulus-secretion coupling model, this closes ATP-sensitive potassium channels, depolarizes the plasma membrane, and opens voltage-dependent Ca^{2+} channels. The resulting Ca^{2+} influx triggers fusion of insulin-containing secretory granules with the plasma membrane and insulin exocytosis. Metabolic coupling factors generated by glucose metabolism also contribute to KATP-independent amplification of secretion (Muñoz et al., 2024).

Circulating insulin acts particularly on the liver, skeletal muscle, and adipose tissue. It promotes hepatic glycogen synthesis and suppresses hepatic glucose production while increasing glucose uptake and utilization in skeletal muscle and adipose tissue. Insulin also inhibits lipolysis, lowers circulating free fatty acids, and promotes energy storage. Through these coordinated effects, insulin serves as a major anabolic hormone in the postprandial state (Norton et al., 2022).

5.2. Glucagon

Glucagon is a 29-amino-acid peptide hormone secreted by pancreatic alpha cells and produced through tissue-specific processing of proglucagon. In alpha cells, prohormone convertase 2 predominantly generates glucagon, whereas prohormone convertase 1/3 in intestinal enteroendocrine L cells produces other proglucagon-derived peptides, including GLP-1 and GLP-2 (Capozzi et al., 2022).

Circulating nutrient levels are important regulators of glucagon secretion. Low glucose favors glucagon release, while several amino acids, particularly alanine and arginine, can stimulate glucagon secretion from alpha cells. Alpha-cell activity is also regulated by intra-islet paracrine mechanisms, including signals derived from beta and delta cells (Armour et al., 2023).

The liver is the principal target organ for glucagon in glucose homeostasis. Activation of hepatic glucagon receptors stimulates intracellular signaling pathways that increase glycogenolysis and gluconeogenesis, thereby increasing hepatic glucose output and helping preserve blood glucose during fasting or hypoglycemia (Kajani et al., 2024).

Glucagon also contributes to amino acid and lipid metabolism. A bidirectional feedback system known as the liver-alpha-cell axis links hepatic amino acid metabolism with pancreatic alpha-cell function. Circulating amino acids stimulate glucagon secretion, while glucagon promotes hepatic amino acid uptake, catabolism, and ureagenesis. Glucagon signaling is also associated with hepatic lipid metabolism and fatty-acid beta-oxidation (Richter et al., 2022).

5.3. Insulin-Glucagon Balance

Coordinated insulin and glucagon secretion enables adaptation between fed and fasting states. After food intake, increased insulin secretion raises the insulin-to-glucagon ratio, promotes peripheral glucose utilization, and favors energy storage. During fasting, insulin levels fall while the relative influence of glucagon increases, stimulating hepatic glucose production and mobilization of energy reserves to maintain blood glucose (White et al., 2025).

6. PANCREATIC HISTOPATHOLOGY

Acute pancreatic injury may produce interstitial edema, inflammatory cell infiltration, acinar degeneration and necrosis, hemorrhage, and fat necrosis, with the extent of these histopathological alterations varying according to the severity of pancreatic injury (Mihoc et al., 2024).

In chronic pancreatic injury, recurrent or persistent inflammation and tissue damage can lead to loss of acinar tissue, progressive fibrosis, atrophy, and ductal alterations. These changes progressively disturb normal parenchymal and lobular organization (Esposito et al., 2020).

6.1. Acute Pancreatitis

Acute pancreatitis is characterized by sudden inflammatory injury of pancreatic tissue. Early disturbances in acinar cells are important in pathogenesis, and abnormal intracellular activation of digestive enzyme precursors can contribute to acinar injury. Premature intracellular trypsinogen activation is one mechanism, but pancreatitis is not explained by trypsinogen activation alone. Impaired autophagy and other pathological intracellular processes also promote parenchymal cell death and inflammation. The inflammatory response following acinar injury can amplify local inflammation and, in severe cases, contribute to systemic inflammatory responses (Gukovskaya et al., 2024).

Histopathological changes in acute pancreatitis vary according to disease severity. Acute interstitial edematous pancreatitis is dominated by interstitial edema and acute inflammatory cell infiltration, particularly neutrophils, and may include limited fat necrosis. Acute necrotizing pancreatitis can show extensive pancreatic parenchymal necrosis, marked hemorrhage, and necrosis extending into peripancreatic adipose

tissue. Vascular hyperemia and inflammatory infiltration may accompany these changes (Mihoc et al., 2024).

6.2. Chronic Pancreatitis

Chronic pancreatitis is a progressive fibroinflammatory disorder caused by recurrent or persistent pancreatic injury and inflammation. Repeated injury promotes excessive extracellular matrix deposition, including collagen and fibronectin, leading to pancreatic fibrosis. Acinar cell injury and loss, ductal dysfunction, pancreatic stellate cell activation, and persistent inflammation contribute to progressive disruption of normal pancreatic organization (An et al., 2023).

Acinar atrophy is an important morphological feature of chronic pancreatitis. As disease progresses, acinar cells are lost and exocrine parenchyma is progressively replaced by fibrous tissue. Ductal dilatation and distortion and chronic inflammatory cell infiltration may also occur. Increasing fibrosis, inflammation, acinar loss, and ductal abnormalities progressively impair normal lobular organization and reduce exocrine function (Hines and Pandol, 2024).

The necrosis-fibrosis sequence has been proposed as a mechanism linking recurrent acute pancreatic injury to chronic pancreatitis. Particularly in alcohol-related disease, healing of repeated necrotic injury can produce cumulative fibroinflammatory responses, replacement of acinar structures by fibrous tissue, and progressive disruption of pancreatic architecture (Klöppel and Zamboni, 2023).

6.3. Histopathological Changes in the Endocrine Pancreas

In type 1 diabetes mellitus, the fundamental pathological process is immune-mediated loss of pancreatic beta cells. Insulinitis, characterized predominantly by T-lymphocyte

infiltration of some islets, may be observed particularly during earlier stages. As disease progresses, the number of insulin-containing beta cells and islet insulin expression decline markedly, whereas glucagon-producing alpha cells may be relatively preserved. Consequently, insulin-positive islets can coexist with islets that are largely devoid of beta cells (Carré et al., 2021).

Histopathological changes in type 2 diabetes mellitus are heterogeneous. Morphometric studies of the human pancreas have shown that beta-cell mass may be reduced and that this reduction can be associated with increased beta-cell apoptosis (Butler et al., 2003). Islet amyloid deposition is another characteristic morphological alteration. Its principal component is islet amyloid polypeptide, or amylin, which is synthesized by beta cells and cosecreted with insulin. Misfolding and aggregation of IAPP lead to amyloid deposition and are associated with beta-cell dysfunction and loss (Mukherjee et al., 2015).

6.4. Pancreatic Atrophy and Ductal Alterations

Pancreatic atrophy may develop in association with ductal obstruction, chronic inflammation, and various systemic or local pathological processes. Histological findings include reduction of zymogen granules, shrinkage of acinar cells, and, in advanced cases, loss of acinar tissue. Prolonged ductal obstruction can cause ductal dilatation, periductal fibrosis, acinar atrophy, and ductular proliferation, producing marked distortion of normal lobular morphology.

Ductal and metaplastic alterations accompanying chronic injury are important in pancreatic histopathology. Acinar-to-ductal metaplasia is a form of cellular plasticity that may arise in response to pancreatic injury and inflammation. Acinar cells lose their differentiated secretory phenotype and acquire ductal or

duct-like characteristics. Although this response can support regeneration and tissue repair, persistent inflammation together with appropriate oncogenic molecular alterations may facilitate progression toward preneoplastic lesions. The relationship of acinar-to-ductal metaplasia with pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic ductal adenocarcinoma is therefore important in understanding the interface between regenerative and neoplastic processes (Li and Xie, 2022).

7. CONCLUSION

In summary, pancreatic histopathology encompasses diverse structural alterations in both exocrine and endocrine tissues. Acute pancreatitis may show edema, inflammation, acinar necrosis, hemorrhage, and fat necrosis, whereas chronic pancreatitis is characterized by fibrosis, acinar atrophy, ductal abnormalities, and loss of normal lobular architecture. Endocrine involvement may include beta-cell loss, insulinitis, alterations in islet structure, and amyloid deposition. Accurate evaluation of these changes is important for understanding disease pathogenesis and the relationship between structural injury and functional impairment.

REFERENCES

- Abdulreda MH, Berggren PO. The pancreatic islet: a micro-organ in control. *CellR4 Repair Replace Regen Reprogram*. 2021;9:e3093. doi:10.32113/cellr4_20213_3093.
- Adams MT, Blum B. Determinants and dynamics of pancreatic islet architecture. *Islets*. 2022;14(1):82–100. doi:10.1080/19382014.2022.2030649.
- An J, Jiang T, Qi L, Xie K. Acinar cells and the development of pancreatic fibrosis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2023;71–72:40–53. doi:10.1016/j.cytogfr.2023.05.003.
- Aplin AC, Aghazadeh Y, Mohn OG, Hull-Meichle RL. Role of the Pancreatic Islet Microvasculature in Health and Disease. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2024;72(11–12):711–728. doi:10.1369/00221554241299862.
- Armour SL, Stanley JE, Cantley J, Dean ED, Knudsen JG. Metabolic regulation of glucagon secretion. *Journal of Endocrinology*. 2023;259(1):e230081. doi:10.1530/JOE-23-0081.
- Arrojo e Drigo R, Jacob S, García-Prieto CF, Zheng X, Fukuda M, Tran Thi Nhu H, et al. Structural basis for delta cell paracrine regulation in pancreatic islets. *Nature Communications*. 2019;10(1):3700. doi:10.1038/s41467-019-11517-x.
- Bruce JIE. Calcium waving from the pancreas: the physiological regulation of cytosolic Ca^{2+} signals in vivo. *The Journal of Physiology*. 2023;601(12):2231–2232. doi:10.1113/JP284674.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in

- humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–110. doi:10.2337/diabetes.52.1.102.
- Capozzi ME, D'Alessio DA, Campbell JE. The past, present, and future physiology and pharmacology of glucagon. *Cell Metabolism*. 2022;34(11):1654–1674. doi:10.1016/j.cmet.2022.10.001.
- Carré A, Richardson SJ, Larger E, Mallone R. Presumption of guilt for T cells in type 1 diabetes: lead culprits or partners in crime depending on age of onset? *Diabetologia*. 2021;64(1):15–25. doi:10.1007/s00125-020-05298-y.
- Chen X. Protein Composition and Biogenesis of the Pancreatic Zymogen Granules. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2021. doi:10.3998/panc.2021.03.
- Da Silva Xavier G. The Cells of the Islets of Langerhans. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(3):54. doi:10.3390/jcm7030054.
- Geisz-Fremy A. Pathologically relevant trypsinogen activation in pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2026;330(2):G87–G97. doi:10.1152/ajpgi.00152.2025.
- Gilon P. The Role of α -Cells in Islet Function and Glucose Homeostasis in Health and Type 2 Diabetes. *Journal of Molecular Biology*. 2020;432(5):1367–1394. doi:10.1016/j.jmb.2020.01.004.
- Gukovskaya AS, Lerch MM, Mayerle J, Sendler M, Ji B, Saluja AK, Gorelick FS, Gukovsky I. Trypsin in pancreatitis: The culprit, a mediator, or epiphenomenon? *World Journal of Gastroenterology*. 2024;30(41):4417–4438. doi:10.3748/wjg.v30.i41.4417.
- Hædersdal S, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. Revisiting the role of glucagon in health, diabetes mellitus and other

- metabolic diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19(6):321–335. doi:10.1038/s41574-023-00817-4.
- Hartig SM, Cox AR. Paracrine signaling in islet function and survival. *Journal of Molecular Medicine*. 2020;98(4):451–467. doi:10.1007/s00109-020-01887-x.
- Hegyi P, Wilschanski M, Muallem S, Lukacs GL, Sahin-Tóth M, Uc A, Gray MA, Rakonczay Z Jr, Maléth J. CFTR: A New Horizon in the Pathomechanism and Treatment of Pancreatitis. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 2016;170:37–66. doi:10.1007/112_2015_5002.
- Hill TG, Hill DJ. The Importance of Intra-Islet Communication in the Function and Plasticity of the Islets of Langerhans during Health and Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):4070. doi:10.3390/ijms25074070.
- Hines OJ, Pandol SJ. Management of chronic pancreatitis. *BMJ*. 2024;384:e070920. doi:10.1136/bmj-2023-070920.
- Hu Q, Hu Y, Tan C, Yang Y, Su H, Huang Z, Tang W, Wang R, Liu J, Wan M. Acute pancreatitis: mechanisms and therapeutic approaches. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2026;11(1):15. doi:10.1038/s41392-025-02394-6.
- Ishiguro H, Yamamoto A, Nakakuki M, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Mochimaru Y. Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium. *Nagoya Journal of Medical Science*. 2012;74(1–2):1–18. PMID:22515107.
- Jansson L, Barbu A, Bodin B, Drott CJ, Espes D, Gao X, Grapensparr L, Källskog Ö, Lau J, Liljebäck H, Palm F, Quach M, Sandberg M, Strömberg V, Ullsten S, Carlsson

- PO. Pancreatic islet blood flow and its measurement. Upsala Journal of Medical Sciences. 2016;121(2):81–95. doi:10.3109/03009734.2016.1164769.
- Kajani S, Laker RC, Ratkova E, Will S, Rhodes CJ. Hepatic glucagon action: beyond glucose mobilization. Physiological Reviews. 2024;104(3):1021–1060. doi:10.1152/physrev.00028.2023.
- Kamel-ElSayed SA, Mukherjee S. Physiology, Pancreas. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. PMID:29083590.
- Klöppel G, Zamboni G. Acute and Chronic Alcoholic Pancreatitis, Including Paraduodenal Pancreatitis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2023;147(3):294–303. doi:10.5858/arpa.2022-0202-RA.
- Kojima S, Ueno N, Asakawa A, Sagiya K, Naruo T, Mizuno S, Inui A. A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation. Peptides. 2007;28(2):459–463. doi:10.1016/j.peptides.2006.09.024.
- Li S, Xie K. Ductal metaplasia in pancreas. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer. 2022;1877(2):188698. doi:10.1016/j.bbcan.2022.188698.
- Lilly AC, Astsaturov I, Golemis EA. Intrapancreatic fat, pancreatitis, and pancreatic cancer. Cellular and Molecular Life Sciences. 2023;80(8):206. doi:10.1007/s00018-023-04855-z.
- Mihoc T, Latcu SC, Secasan CC, Dema V, Cumpanas AA, Selaru M, Pirvu CA, Valceanu AP, Zara F, Dumitru CS, Novacescu D, Pantea S. Pancreatic Morphology, Immunology, and the Pathogenesis of Acute Pancreatitis.

Biomedicines. 2024;12(11):2627.
doi:10.3390/biomedicines12112627.

Mititelu A, Grama A, Colceriu MC, Pop TL. Overview of the cellular and immune mechanisms involved in acute pancreatitis: In search of new prognosis biomarkers. Expert Reviews in Molecular Medicine. 2025;27:e9. doi:10.1017/erm.2024.40.

Mukherjee A, Morales-Scheihing D, Butler PC, Soto C. Type 2 diabetes as a protein misfolding disease. Trends in Molecular Medicine. 2015;21(7):439–449. doi:10.1016/j.molmed.2015.04.005.

Muñoz F, Fex M, Moritz T, Mulder H, Cataldo LR. Unique features of β -cell metabolism are lost in type 2 diabetes. Acta Physiologica. 2024;240(6):e14148. doi:10.1111/apha.14148.

Ng XW, Chung YH, Piston DW. Intercellular Communication in the Islet of Langerhans in Health and Disease. Comprehensive Physiology. 2021;11(3):2191–2225. doi:10.1002/cphy.c200026.

Noguchi GM, Huising MO. Integrating the inputs that shape pancreatic islet hormone release. Nature Metabolism. 2019;1(12):1189–1201. doi:10.1038/s42255-019-0148-2.

Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, DeFronzo RA. Insulin: The master regulator of glucose metabolism. Metabolism. 2022;129:155142. doi:10.1016/j.metabol.2022.155142.

Overton DL, Mastracci TL. Exocrine-Endocrine Crosstalk: The Influence of Pancreatic Cellular Communications on Organ Growth, Function and Disease. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:904004. doi:10.3389/fendo.2022.904004.

- Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiological Reviews*. 2021;101(4):1691–1744. doi:10.1152/physrev.00003.2021.
- Richter MM, Galsgaard KD, Elmelund E, Knop FK, Suppli MP, Holst JJ, Winther-Sørensen M, Kjeldsen SAS, Wewer Albrechtsen NJ. The Liver- α -Cell Axis in Health and in Disease. *Diabetes*. 2022;71(9):1852–1861. doi:10.2337/dbi22-0004.
- Sastre J, Pérez S, Sabater L, Rius-Pérez S. Redox signaling in the pancreas in health and disease. *Physiological Reviews*. 2025;105(2):593–650. doi:10.1152/physrev.00044.2023.
- Svendsen B, Holst JJ. Paracrine regulation of somatostatin secretion by insulin and glucagon in mouse pancreatic islets. *Diabetologia*. 2021;64(1):142–151. doi:10.1007/s00125-020-05288-0.
- Villaca CBP, Mastracci TL. Pancreatic Crosstalk in the Disease Setting: Understanding the Impact of Exocrine Disease on Endocrine Function. *Comprehensive Physiology*. 2024;14(2):5371–5387. doi:10.1002/cphy.c230008.
- White PJ, Wewer Albrechtsen NJ, Campbell JE. Islet hormones at the intersection of glucose and amino acid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2025;21(7):397–412. doi:10.1038/s41574-025-01100-4.

YARA İYİLEŞMESİNİN HİSTOLOJİK TEMELLERİ: HÜCRESEL VE EKSTRASELLÜLER MATRİKS DEĞİŞİKLİKLERİ

Kübra Nur ÇALI ÖZÇELİK¹

Sema TİMURKAAN²

1. GİRİŞ

Deri, organizmayı dış çevreden ayıran koruyucu bariyerdir. Epidermis ve dermisin bütünlüğünün travmatik, cerrahi, termal veya kimyasal etkenlerle bozulması, doku homeostazını yeniden kurmaya yönelik hücresel ve moleküler yanıtları başlatır. Yara iyileşmesi, hasarlı yüzeyin kapatılmasının yanında epidermal bariyerin yeniden oluşturulmasını ve bağ dokusunun mekanik bütünlüğünün kazanılmasını kapsar. Bu nedenle makroskopik kapanma ile histolojik iyileşme aynı anlamı taşımaz (Gurtner, Werner, Barrandon, & Longaker, 2008; Reinke & Sorg, 2012).

İyileşme, rejenerasyon ve onarım mekanizmalarıyla gerçekleşir. Rejenerasyon özgün doku organizasyonunun yeniden oluşmasını; onarım ise doku kaybının bağ dokusu birikimiyle giderilmesini ifade eder. Epidermiste belirli ölçüde rejenerasyon mümkünken, erişkinlerde dermisi de içeren derin yaralanmalar çoğunlukla skarla sonuçlanır. Olgun skar, kollajen

¹ Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Elâzığ, Türkiye. ORCID: 0009-0004-0536-0352.

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Elâzığ, Türkiye. ORCID: 0000-0002-1197-6936.

düzeni ve deri eklerinin dağılımı bakımından sağlıklı deriden farklıdır (Gurtner vd., 2008; Wilkinson & Hardman, 2020).

Hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme evreleri zamansal olarak örtüşür. Trombositler, lökositler, keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri; büyüme faktörleri, sitokinler ve ekstrasellüler matriks aracılığıyla etkileşir. Bu koordinasyonun bozulması kronik yaralara veya aşırı fibrotik onarıma yol açabilir (Guo & DiPietro, 2010; Wilkinson & Hardman, 2020). Bu bölümde normal deri organizasyonu, iyileşmenin histolojik evreleri, hücresel ve matriks değişiklikleri, değerlendirme yöntemleri ve patolojik iyileşmenin mikroskopik özellikleri ele alınmaktadır.

2. DERİNİN NORMAL HİSTOLOJİK ORGANİZASYONU

2.1. Epidermis ve Epitel Yenilenmesi

Epidermis, başlıca keratinositlerden oluşan avasküler, çok katlı yassı keratinize epiteldir. Stratum basale, spinosum, granulosum ve corneum tabakalarını içerir; kalın deride stratum lucidum da bulunur. Bazal keratinositlerin proliferasyonu ve suprabazal tabakalarda farklılaşması, epidermal yenilenmenin ve bariyer bütünlüğünün temelidir. Melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri epidermin diğer hücresel bileşenleridir (Pastar vd., 2014; Plikus vd., 2012).

Yaralanma sonrasında yara kenarındaki keratinositler hücre bağlantılarını ve sitoskeletal yapılarını değiştirerek migrasyon ve proliferasyon gösterir. Korunmuş kıl foliküllerindeki epitel hücre popülasyonları da reepitelizasyona katkı sağlayabilir. Bu katkı, yaranın derinliğine ve adneksiyal yapıların korunmasına bağlıdır. Histolojik olarak başlangıçta

ince olan yeni epitelde zamanla tabakalaşma ve keratinizasyon belirginleşir (Pastar vd., 2014; Plikus vd., 2012).

2.2. Dermis ve Fibroblastlar

Dermis, damarlanmış ve kollajen ile elastik liflerden zengin bağ dokusudur. Papiller dermis ince kollajen lifleri, kapillerler ve sinir uçlarını içeren gevşek bir organizasyona sahiptir. Retiküler dermiste kalın kollajen demetleri derinin mekanik dayanıklılığına katkıda bulunur. Fibroblastlar kollajen, elastin, fibronektin, proteoglikanlar ve diğer matriks bileşenlerini sentezler. Yaralanmayla aktive olan fibroblastlar çoğalır, yara alanına göç eder ve granülasyon dokusunun oluşumuna katılır (Rittié, 2016; Wilkinson & Hardman, 2020).

2.3. Matriks, Vasküler Yapılar ve Deri Ekleri

Normal dermiste tip I kollajen baskındır; tip III kollajen, elastik lifler ve adeziv matriks bileşenleri yapısal organizasyona katılır. Dermoepidermal bileşkenin bazal membranı epitelin bağ dokusuyla ilişkisini düzenler. Dermal kapillerler avasküler epidermisin difüzyonla beslenmesini destekler; daha derin damar ağları doku perfüzyonuna katkıda bulunur (Diller & Tabor, 2022; Gurtner vd., 2008).

Kıl folikülleri, sebace bezler, ter bezleri ve arrektör pili kasları deri mimarisinin parçalarıdır. Hipodermis, deri altında yer alan ve ağırlıklı olarak adipoz dokudan oluşan destek tabakasıdır. Yüzeyel yaralarda korunmuş epitel rezervleri kapanmayı kolaylaştırırken, dermisin ve deri eklerinin geniş ölçüde kaybı özgün mimarinin yeniden kurulmasını sınırlar. Anatomik yerleşime bağlı epidermal kalınlık ve adneksiyal yoğunluk farklılıkları değerlendirmede dikkate alınmalıdır (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; Plikus vd., 2012; Rittié, 2016).

3. YARA İYİLEŞMESİNİN HİSTOLOJİK EVRELERİ

Histolojik evreler, yalnızca yaralanmadan sonra geçen süreyle belirlenmez. Hücresel bileşim, epidermal süreklilik, damar yoğunluğu ve matriks organizasyonu birlikte değerlendirilmelidir. Aynı kesitte inflamatuvar infiltrasyon, gelişen granülasyon dokusu ve reepitelizasyon bir arada bulunabilir (Reinke & Sorg, 2012; Wilkinson & Hardman, 2020). Evrelerin temel özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Deri yara iyileşmesinin evrelerine göre temel histolojik özellikler

Evre	Yaklaşık dönem	Başlıca histolojik bulgular
Hemostaz	İlk dakikalar–saatler	Eritrositler, fibrin ağı, trombosit agregasyonu
İnflamasyon	İlk saatler–günler	Nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu, ödem, hücresel debris
Proliferasyon	Yaklaşık 3–21. gün	Granülasyon dokusu, fibroblastlar, yeni kapillerler, reepitelizasyon
Yeniden şekillenme	Haftalar–aylar veya daha uzun	Kollajen demetlerinin organizasyonu, azalan hücresellik ve vaskülarizasyon, skar olgunlaşması

Not: Zaman aralıkları yaklaşık olup yara derinliği, yerleşimi ve bireysel etkenlere göre değişir; evreler örtüşür. Reinke ve Sorg (2012) ile Wilkinson ve Hardman’dan (2020) yararlanılarak düzenlenmiştir.

3.1. Hemostaz

Damar hasarı, subendotelyal kollajenin kan elemanlarıyla temasını ve trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonunu başlatır. Koagülasyon sonucunda oluşan fibrin ağı kanamayı sınırlandırır ve hücre göçü için geçici matriks sağlar. Hematoksilen-eozin (H&E) kesitlerinde fibrin eozinofilik, ipliksi veya amorf materyal; eritrositler ise ağ içerisinde veya ekstravaze kümeler hâlinde izlenir.

Trombositlerin tek tek seçilmesi rutin mikroskopik incelemede güç olabilir (Guo & DiPietro, 2010; Wilkinson & Hardman, 2020).

3.2. İnflamasyon

Vasküler geçirgenlik artışı ve lökosit göçüyle başlayan inflamasyonda erken dönemde nötrofiller belirgindir. Çok loblu çekirdekleriyle tanınan bu hücreler mikroorganizmaların ve hasarlı materyalin uzaklaştırılmasına katılır. İnterstisyel ödem, vasküler dilatasyon, eritrosit ekstrasvazasyonu ve değişken derecede nekroz eşlik edebilir. Nötrofillerin uzamış aktivitesi proteazlar ve reaktif oksijen türleri aracılığıyla ikincil doku hasarını artırabilir (Guo & DiPietro, 2010; Wilkinson & Hardman, 2020).

Monositlerden farklılaşan makrofajlar, debris ve apoptotik nötrofilleri temizlemenin yanında inflamasyonun çözülmesi, fibroblast aktivasyonu ve anjiyogeneze görev alır. Geniş sitoplazmalı, oval veya böbreksi çekirdekli hücreler olarak görülebilir; gerektiğinde CD68 gibi belirteçlerle desteklenir. Hücre yoğunluğu kadar infiltrasyonun dağılımı, örnekleme zamanı ve eşlik eden nekroz da önemlidir. Artmış inflamatuvar hücre sayısı tek başına iyileşmenin başarısını belirlemez (Martin & Nunan, 2015; Wilkinson & Hardman, 2020).

3.3. Proliferasyon

3.3.1. Granülasyon Dokusu

Granülasyon dokusu; yeni kapillerler, fibroblastlar, inflamatuvar hücreler ve gevşek matriksten oluşan geçici onarım dokusudur. Olgun dermisten daha hücresel ve daha damarlıdır. İnce duvarlı kapillerler arasında içsi fibroblastlar ve değişken yoğunlukta lökositler yer alır. Başlangıçtaki ödemli matriks, kollajen birikimiyle giderek yoğunlaşır. Hücresellik, kapiller

yoğunluğu ve matriks düzeni birlikte olgunlaşma düzeyini gösterir (Rittié, 2016; Wilkinson & Hardman, 2020).

3.3.2. Anjiyogenez

Mevcut damar ağından yeni kapillerlerin gelişmesi, granülasyon dokusunun metabolik gereksinimlerini destekler. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunda etkilidir. Histolojik kesitlerde küçük lümenli, ince duvarlı ve sıklıkla eritrosit içeren damarlar görülür. CD31 ve CD34 vasküler yapıların belirlenmesine yardımcı olur. Damar yoğunluğunun artması yeterli perfüzyon anlamına gelmez; damar olgunluğu ve perivasküler destek de değerlendirilmelidir (Rittié, 2016; Wilkinson & Hardman, 2020).

3.3.3. Reepitelizasyon

Keratinositler yara kenarlarından ilerleyerek epitel bütünlüğünü yeniden kurar. Yeni epitel başlangıçta ince ve farklılaşma bakımından olgunlaşmamıştır; ilerleyen dönemde epidermal tabakalaşma ve keratinizasyon gelişir. Yara kenarında reaktif hiperplazi görülebilir. Eitelizasyon mesafesi, epidermal süreklilik ve yeni epidermin kalınlığı temel değerlendirme parametreleridir. Güvenilir ölçüm için kesitin yara merkezini ve uygun anatomik düzlemi temsil etmesi gerekir (Pastar vd., 2014; Plikus vd., 2012).

3.3.4. Fibroblast Proliferasyonu Ve Kontraksiyon

Fibroblastlar yeni matriksi sentezler; bir bölümü büyüme faktörleri ve mekanik sinyallerin etkisiyle miyofibroblast fenotipi kazanır. Kontraktil aktin yapıları yara kenarlarının yaklaşmasına katkıda bulunur. Rutin H&E kesitlerinde fibroblast ile miyofibroblast ayrımı güvenilir değildir. Stromal α -SMA pozitifliği morfolojiyle birlikte yorumlanır. Miyofibroblastların uzun süre etkin kalması aşırı kontraksiyon

ve fibrotik yanıtla ilişkili olabilir (Rittié, 2016; Wilkinson & Hardman, 2020).

3.4. Yeniden Şekillenme

Haftalar ve aylar boyunca sürebilen yeniden şekillenmede kollajen sentezi, yıkımı ve fibril organizasyonu dengelenir. Erken matrikste belirgin olan tip III kollajene karşılık, olgunlaşmayla tip I kollajenin göreceli oranı artar. Fibriller kalınlaşır ve çapraz bağlanır; fibroblast, inflamatuvar hücre ve kapiller yoğunluğu azalır (Mathew-Steiner, Roy, & Sen, 2021; Xue & Jackson, 2015).

4. HÜCRESEL VE MOLEKÜLER DÜZENLENME

4.1. Keratinositler ve Fibroblastlar

Keratinosit migrasyonu, integrin aracılı matriks adezyonu, aktin iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve lokal proteolitik aktiviteyle ilişkilidir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), hepatosit büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinin üyeleri bu davranışları düzenler. Ki-67 pozitifliği proliferatif aktiviteyi gösterir; hücrelerin migrasyon kapasitesini doğrudan ölçmez. Proliferasyon ile epitelizasyonun birlikte değerlendirilmesi bu ayrım açısından gereklidir (Pastar vd., 2014; Rittié, 2016). Fibroblast aktivasyonu ve miyofibroblast farklılaşmasında TGF- β 1, matriks sertliği ve hücre-matriks etkileşimleri rol oynar. TGF- β 1'in Smad bağımlı sinyalleri kollajen sentezini destekleyebilir (Wilkinson & Hardman, 2020; Xue & Jackson, 2015).

4.2. İmmün Hücreler ve Endotel

Nötrofillerin savunma işlevi, makrofajların fagositoz ve düzenleyici etkinliğiyle tamamlanır. Makrofajların işlevleri mikroçevreye göre değişir; M1 ve M2 olarak iki gruba ayrılmaları doku içindeki heterojenliği bütünüyle açıklamaz.

CD68 pozitifliği de tek başına işlevsel fenotipi belirlemez. Alt popülasyonların araştırılmasında birden fazla belirteç ve gerektiğinde moleküler analizler kullanılmalıdır (Pastar vd., 2023; Wilkinson & Hardman, 2020).

4.3. Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) fibroblast göçü ve proliferasyonuna; VEGF endotel aktivasyonuna; FGF2 fibroblast ve endotel davranışlarına; FGF7 ve EGF epitel onarımına katkıda bulunur. İnterlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa inflamatuvar yanıtı düzenler. Bu mediyatörlerin aşırı veya uzamış etkinliği doku hasarının sürmesine neden olabilir (Guo & DiPietro, 2010; Wilkinson & Hardman, 2020). Temel bileşenler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Yara iyileşmesinde temel hücresel ve moleküler bileşenler

Hücre / molekül	Temel görevi	Histolojik karşılığı veya değerlendirme yöntemi
Keratinosit	Reepitelizasyon	Epidermal süreklilik, epitel kalınlığı, Ki-67
Nötrofil	Akut inflamasyon ve fagositoz	Çok loblu çekirdekli hücre infiltrasyonu
Makrofaj	Fagositoz, inflamasyonun düzenlenmesi, onarım	Mononükleer hücre infiltrasyonu, CD68
Fibroblast	Ekstrasellüler matriks sentezi	İğsi stromal hücreler, kollajen birikimi
Miyofibroblast	Yara kontraksiyonu ve matriks organizasyonu	Stromal α -SMA ekspresyonu
Endotel hücresi	Anjiyogenez	Yeni kapiller yapılar, CD31, CD34
TGF- β 1	Fibroblast aktivasyonu ve fibrozis	Matriks birikimi ve miyofibroblastlarla ilişkili bulgular
VEGF	Endotel aktivasyonu	Yeni damar oluşumu
PDGF	Hücre migrasyonu ve proliferasyonu	Fibroblast aktivitesi ve granülasyon dokusu gelişimi
FGF / EGF	Hücre proliferasyonu ve epitel onarımı	Reepitelizasyon ve hücresel proliferasyon

Not: Moleküllere ait histolojik karşılıklar dolaylı morfolojik sonuçlardır. Wilkinson ve Hardman (2020) ile Rittié’den (2016) yararlanılarak düzenlenmiştir.

5. EKSTRASELLÜLER MATRİKSİN YENİDEN ORGANİZASYONU

5.1. Geçici Matriks ve Kollajen Birikimi

Ekstrasellüler matriks, mekanik destek sağlamanın yanında hücre adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenleyen mikroçevredir. Yaralanmanın erken dönemindeki fibrin ve fibronektinden zengin geçici matriksin yerini, fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen ve diğer bağ dokusu bileşenleri alır. Normal dermiste tip I kollajen baskınken, erken granülasyon dokusunda tip III kollajen belirginleşir. Tip IV kollajen bazal membranın yapısına katılır (Diller & Tabor, 2022; Mathew-Steiner vd., 2021; Xue & Jackson, 2015).

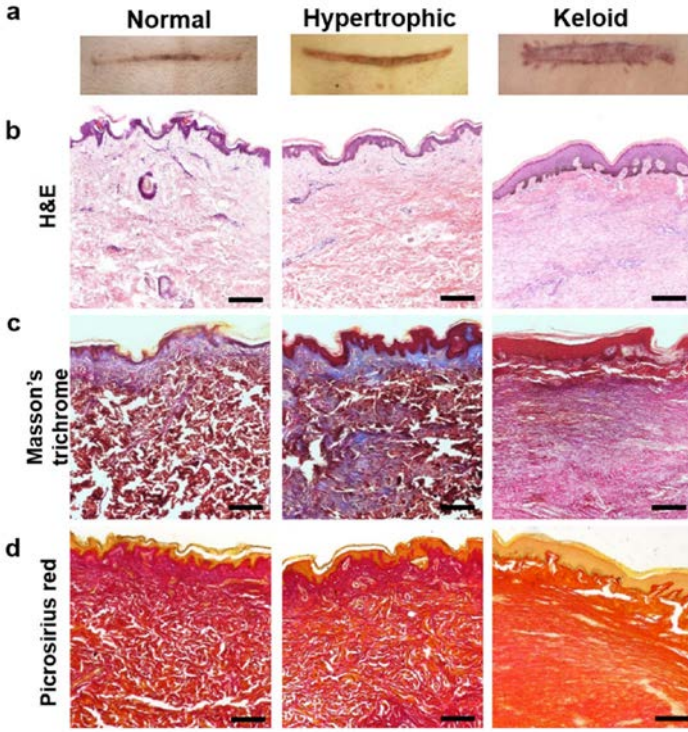
Olgunlaşmayla fibriller kalınlaşır, yoğunlaşır ve yeniden yönlendir. Lizil oksidaz gibi enzimlerin aracılık ettiği çapraz bağlar mekanik stabiliteye katkı sağlar. Skarın özellikleri yalnızca kollajen miktarına bağlı değildir; fibril dağılımı, çapraz bağlanma ve diğer matriks bileşenleriyle etkileşim de belirleyicidir. Rutin boyamalarla tip I ve tip III kollajen güvenilir biçimde ayırt edilemez (Lattouf vd., 2014; Mathew-Steiner vd., 2021).

5.2. Matriksin Yıkımı ve Sentez Yıkım Dengesi

Matriks metalloproteinazları (MMP'ler), çinko bağımlı proteolitik enzimlerdir. MMP-1, MMP-8 ve MMP-13 fibriller kollajenlerin yıkımında; MMP-2 ve MMP-9 jelatinaz etkinliğinde rol oynar. Doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP'ler) proteolitik etkinliğin düzenlenmesine katılır. Aşırı yıkım yeni matriksin olgunlaşmasını engellerken, sentezin baskınlığı fibrotik birikime katkıda bulunabilir (Diller & Tabor, 2022; Xue & Jackson, 2015).

5.3. Skar Dokusu ve Histokimyasal Görünüm

H&E kollajeni eozinofilik demetler olarak gösterir. Masson trikrom, protokole göre kollajeni mavi veya yeşil boyayarak hücresel bileşenlerden ayırır. Picrosirius Red ise çift kırılmayı artırarak lif organizasyonunun polarize ışıktaki incelenmesini sağlar. Renkler lif kalınlığı, paketlenme, yönelim ve görüntüleme koşullarından etkilendiğinden, doğrudan kollajen alt tipleri olarak yorumlanmamalıdır (Lattouf vd., 2014). Şekil 1, normal deri ve patolojik skarların boyama özelliklerini karşılaştırmaktadır.



Şekil 1. Normal deri, hipertrofik skar ve keloidin karşılaştırılması.

(a) Makroskobik görünüm; (b) H&E; (c) Masson trikrom; (d) Picrosirius Red. Soldan sağa normal, hipertrofik skar ve keloid örnekleri yer almaktadır. Kaynak: Kim vd. (2021), Şekil 1. © 2021 yazarlar; CC BY 4.0. Görsel değiştirilmeden yeniden verilmiştir.

6. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

6.1. Rutin Histoloji ve Histokimya

H&E, doku mimarisi, nekroz, inflamasyon, reepitelizasyon ve granülasyon dokusunun değerlendirilmesinde temel yöntemdir. Hematoksilen çekirdekleri mavi-mor, eozin sitoplazmik ve ekstrasellüler proteinleri pembe-kırmızı tonlarda gösterir. Yara yüzeyi, kenarları ve derin dokular birlikte incelenmelidir. Morfoloji moleküler özgüllük sağlamadığından, hücresel alt popülasyonların araştırılması ek boyamalar gerektirebilir (Masson-Meyers vd., 2020; van de Vyver vd., 2021).

Masson trikrom kollajen birikimi ve fibrozisi, Picrosirius Red ise kollajen ağının düzenini değerlendirmeyi destekler. Kollajen pozitif alan yüzdesi ve lif yönelimi dijital analizle ölçülebilir. Kesit kalınlığı, boyama süresi, polarizasyon açısı ve dijital eşikler standartlaştırılmalıdır. Boyanmış alanın artışı sentez hızını veya mekanik dayanıklılığı doğrudan göstermez (Lattouf vd., 2014; Masson-Meyers vd., 2020).

6.2. İmmünohistokimya

Ki-67 proliferatif hücreleri; CD31 ve CD34 vasküler yapıları; CD68 makrofajlarla ilişkili hücre popülasyonlarını; α -SMA kontraktıl stromal hücreleri değerlendirmede kullanılır. Belirteçlerin özgüllüğü, doku içindeki yerleşimi ve pozitif-negatif kontroller sonuçların yorumlanmasında önemlidir. α -SMA pozitif damar duvarları miyofibroblastlardan ayrılmalı; CD68 boyanması tek başına makrofaj aktivasyon fenotipi olarak yorumlanmamalıdır (Masson-Meyers vd., 2020; Wilkinson & Hardman, 2020). Yöntemler Tablo 3'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Histolojik değerlendirme yöntemleri ve sınırlılıkları

Yöntem	Temel değerlendirme alanı	Önemli sınırlılık
--------	---------------------------	-------------------

Yöntem	Temel değerlendirme alanı	Önemli sınırlılık
H&E	Genel morfoloji, inflamasyon, reepitelizasyon, granülasyon dokusu	Moleküler özgüllüğü sınırlı
Masson trikrom	Kollajen birikimi, fibrozis ve matriks organizasyonu	Kollajen tiplerini ayırt etmez
Picrosirius Red	Kollajen liflerinin yoğunluğu ve yönelimi	Polarizasyon rengi kollajen tipini kesin göstermez
Ki-67 (İHK)	Hücrel proliferasyon	Hücre migrasyonunu göstermez
CD31 (İHK)	Vasküler yapılar ve endotel hücreleri	Damarların fonksiyonel perfüzyonunu göstermez
CD68 (İHK)	Makrofajlarla ilişkili hücre popülasyonları	Makrofaj fenotipini tek başına tanımlamaz
α -SMA (İHK)	Miyofibroblastlarla ilişkili kontraktıl hücreler	Vasküler düz kas hücrelerini de boyar
Dijital histomorfometri	Epitelizasyon, doku kalınlığı, hücre ve alan ölçümleri	Kesit düzlemi ve örnekleme yönteminden etkilenir

Not: İHK: immünohistokimya. Belirteçler morfoloji ve boyama kontrolleriyle birlikte yorumlanmalıdır. Lattouf vd. (2014), Masson-Meyers vd. (2020) ve van de Vyver vd.'den (2021) yararlanılarak düzenlenmiştir.

6.3. Histomorfometri ve Örnekleme

Histomorfometrik incelemede reepitelizasyon, epidermal kalınlık, granülasyon dokusunun alanı ve kalınlığı, inflamatuvar hücre yoğunluğu, mikrovasküler yoğunluk ve kollajen pozitif alan yüzdesi ölçülebilir. Ölçüm bölgesi ve birimler önceden tanımlanmalı; yara kenarındaki reaktif hiperplazi yeni epidermisten ayrılmalıdır (Masson-Meyers vd., 2020; van de Vyver vd., 2021).

Uygun deneysel eksizyonel yara kesitlerinde reepitelizasyon yüzdesi, iki kenardan ilerleyen yeni epitel

uzunluklarının toplamının orijinal yara genişliğine oranlanmasıyla hesaplanabilir:

$$\text{Reepitelizasyon (\%)} = [(L_1 + L_2) / W_0] \times 100$$

Burada L_1 ve L_2 yeni epitel uzunluklarını, W_0 orijinal yara sınırları arasındaki mesafeyi ifade eder. Bu yaklaşım tüm yara modellerine doğrudan uygulanamaz; sınırların tanınması ve kontraksiyonun ölçümü etkilemesi dikkate alınmalıdır (Masson-Meyers vd., 2020; van de Vyver vd., 2021).

6.4. Yöntemsel Sınırlılıklar

Histolojik kesitler dinamik iyileşmenin belirli bir zaman noktasını ve iki boyutlu görünümünü temsil eder. Yara merkezinin ve periferinin heterojenliği, tek kesitin temsil gücünü sınırlar. Tespit, doku takibi, parafine gömme, kesit kalınlığı ve boyama değişkenleri nicel sonuçları etkiler. Seri kesitler, standart örneklem alanları ve önceden tanımlanmış skorlama sistemleri karşılaştırılabilirliği artırır (Masson-Meyers vd., 2020; van de Vyver vd., 2021).

7. PATOLOJİK YARA İYİLEŞMESİNİN HİSTOLOJİSİ

7.1. Kronik Yaralar

Kronik yaralar, onarımın beklenen biçimde ilerleyemediği ve doku kaybının sürdüğü yaralardır. Diyabetik ayak ülserleri, venöz ülserler ve basınç yaralanmaları farklı etiyolojilere rağmen uzamış inflamasyon, hücresel işlev bozukluğu ve düzensiz matriks döngüsü gösterebilir. Histolojik kesitlerde fibrinöz eksüda, debris, nötrofil infiltrasyonu ve değişken nekroz izlenir (Martin & Nunan, 2015; Pastar vd., 2023).

Yara kenarında hiperplazi, hiperkeratoz ve parakeratoz bulunabilir. Keratinositler çoğalmalarına karşın yeterli migrasyon gerçekleştiremeyebilir; böylece kalınlaşmış epidermis ile açık yara yüzeyi birlikte görülür. Granülasyon dokusu yetersiz veya düzensiz olabilir. Venöz ülserlerde konjesyon ve hemosiderin, basınç yaralanmalarında iskiemiye bağlı nekroz ön plana çıkabilir. Bulgular klinik etiyoloji ve anatomik yerleşimle birlikte yorumlanmalıdır (Pastar vd., 2014; Pastar vd., 2023).

7.2. Diyabetik Yaralar

Hiperglisemi, nöropati, vasküler bozukluk ve immün işlev değişiklikleri diyabetik iyileşmeyi etkiler. Oksidatif stres ve ileri glikasyon son ürünleri fibroblast proliferasyonu, migrasyonu ve matriks organizasyonunu bozabilir. Uzamış inflamasyon, gecikmiş reepitelizasyon ve düzensiz granülasyon dokusu görülebilir; makrofajların inflamasyonu sonlandıran işlevlerinin yetersizliği onarıma geçişi geciktirebilir (Deng vd., 2023; Pastar vd., 2023).

7.3. Hipertrofik Skar

Hipertrofik skar, genellikle başlangıçtaki yara sınırlarında kalan kabarık fibrotik dokudur. Papiller ve retiküler derminin yerini yoğun kollajen demetleri alır. Yüzeye paralel veya nodüler kollajen düzeni, fibroblastlardan zengin alanlar ve belirgin vasküler yapılar görülebilir. Hücresellik ve damar yoğunluğu skarın yaşına göre değişir (Lee, Yang, Chao, & Wong, 2004; Limandjaja, Niessen, Scheper, & Gibbs, 2021).

Miyofibroblastlar devam eden kontraksiyon ve matriks organizasyonuna katkıda bulunabilir. α -SMA pozitifliği yardımcıdır; ancak hipertrofik skara özgü değildir. Tanısal yorumda kollajen düzeni, stromal hücreler ve klinik büyüme davranışı birlikte ele alınmalıdır (Lee vd., 2004; Limandjaja vd., 2021).

7.4. Keloid ve Karşılaştırmalı Değerlendirme

Keloid, başlangıçtaki yara sınırlarını aşabilen aşırı fibrotik onarımdır. Kalın, yoğun eozinofilik ve sıklıkla hiyalinize kollajen demetleri karakteristik bulgudur. Demetler düzensiz veya girdapsı yönelim gösterebilir. Keloidal kollajen her örnekte aynı ölçüde belirgin değildir; merkez ve perifer arasında hücresellik ve matriks farkları bulunabilir (Lee vd., 2004; Limandjaja vd., 2021).

Hipertrofik skar ve keloidde nodüler düzenlenme, vasküler değişiklikler ve α -SMA ekspresyonu örtüşebilir. Bu nedenle ayırım yalnızca kollajen morfolojisine dayandırılmamalı; lezyonun yara sınırlarıyla ilişkisi ve zaman içindeki davranışı dikkate alınmalıdır. Normal ve patolojik iyileşmenin başlıca karşılaştırma noktaları Tablo 4'te verilmiştir (Lee vd., 2004; Limandjaja vd., 2021).

Tablo 4. Normal ve patolojik yara iyileşmesinin karşılaştırılması

Onarım biçimi	Başlıca histolojik görünüm	Ayırıcı özellik
Normal iyileşme	Reepitelizasyon tamamlanır; inflamasyon, hücresellik ve damar yoğunluğu azalır; kollajen olgunlaşır.	Onarım alanıyla sınırlı olgun skar.
Kronik yara	Uzamış inflamasyon, yetersiz epitelizasyon, düzensiz granülasyon dokusu ve matriks döngüsü.	Açık doku kaybı sürer; etiyolojiye bağlı vasküler değişiklikler.
Hipertrofik skar	Yoğun, yer yer nodüler kollajen; değişken fibroblast ve miyofibroblast etkinliği; belirgin damarlar.	Genellikle başlangıçtaki yara sınırları içinde.
Keloid	Kalın, sıklıkla hiyalinize kollajen demetleri; düzensiz matriks ve vasküler dağılım.	Başlangıçtaki yara sınırlarının ötesine büyüyebilir.

Not: Bulgular örnekleme bölgesi ve iyileşme dönemine göre değişir; ayırıcı değerlendirme klinik özelliklerle birlikte yapılır. Pastar vd. (2023) ve Limandjaja vd.'den (2021) yararlanılarak düzenlenmiştir.

8. SONUÇ

Deri yara iyileşmesinin histolojik sonucu, inflamasyonun çözülmesi, epidermal örtünün yeniden kurulması, granülasyon dokusunun gelişmesi ve matriksin olgunlaşması arasındaki koordinasyona bağlıdır. İyileşme evreleri birbirine geçiş gösterdiğinden, tek bir hücre tipi veya bulgu üzerinden evre ve başarı değerlendirmesi yapılamaz. Epidermal süreklilik, inflamatuvar infiltrasyon, fibroblastlar, vasküler yapılar ve kollajen organizasyonu birlikte yorumlanmalıdır.

H&E genel mimariyi; histokimyasal boyamalar matriks özelliklerini; immünohistokimya belirli proteinlerin yerleşimini; histomorfometri ise yapısal değişikliklerin nicel karşılığını gösterir. Bu yöntemlerin özgüllük ve örnekleme sınırlılıkları gözetilerek kullanılması, normal onarımın kronik yara ve aşırı fibrotik iyileşmeden ayrılmasını destekler. Yara yüzeyinin kapanması özgün deri mimarisinin bütünüyle geri kazanıldığını göstermediğinden, iyileşme kalitesi yapısal ve gerektiğinde fonksiyonel verilerle değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin acute wound healing: A comprehensive review. *International Journal of Inflammation*, 2019, 3706315. doi:10.1155/2019/3706315
- Deng, H., Li, B., Shen, Q., Zhang, C., Kuang, L., Chen, R., ... Li, G. (2023). Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review. *Journal of Diabetes*, 15(4), 299–312. doi:10.1111/1753-0407.13372
- Diller, R. B., & Tabor, A. J. (2022). The role of the extracellular matrix (ECM) in wound healing: A review. *Biomimetics*, 7(3), 87. doi:10.3390/biomimetics7030087
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229. doi:10.1177/0022034509359125
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321. doi:10.1038/nature07039
- Kim, H., Anggradita, L. D., Lee, S.-J., Hur, S. S., Bae, J., Hwang, N. S.-Y., ... Hwang, Y. (2021). Ameliorating fibrotic phenotypes of keloid dermal fibroblasts through an epidermal growth factor-mediated extracellular matrix remodeling. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2198. doi:10.3390/ijms22042198
- Lattouf, R., Younes, R., Lutomski, D., Naaman, N., Godeau, G., Senni, K., & Changotade, S. (2014). Picrosirius red staining: A useful tool to appraise collagen networks in normal and pathological tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 62(10), 751–758. doi:10.1369/0022155414545787

- Lee, J. Y. Y., Yang, C. C., Chao, S. C., & Wong, T. W. (2004). Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *American Journal of Dermatopathology*, 26(5), 379–384. doi:10.1097/00000372-200410000-00006
- Limandjaja, G. C., Niessen, F. B., Scheper, R. J., & Gibbs, S. (2021). Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Experimental Dermatology*, 30(1), 146–161. doi:10.1111/exd.14121
- Martin, P., & Nunan, R. (2015). Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology*, 173(2), 370–378. doi:10.1111/bjd.13954
- Masson-Meyers, D. S., Andrade, T. A. M., Caetano, G. F., Guimaraes, F. R., Leite, M. N., Leite, S. N., & Frade, M. A. C. (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International Journal of Experimental Pathology*, 101(1–2), 21–37. doi:10.1111/iep.12346
- Mathew-Steiner, S. S., Roy, S., & Sen, C. K. (2021). Collagen in wound healing. *Bioengineering*, 8(5), 63. doi:10.3390/bioengineering8050063
- Pastar, I., Balukoff, N. C., Marjanovic, J., Chen, V. Y., Stone, R. C., & Tomic-Canic, M. (2023). Molecular pathophysiology of chronic wounds: Current state and future directions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 15(4), a041243. doi:10.1101/cshperspect.a041243

- Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N. C., Ramirez, H., Nusbaum, A. G., Sawaya, A., ... Tomic-Canic, M. (2014). Epithelialization in wound healing: A comprehensive review. *Advances in Wound Care*, 3(7), 445–464. doi:10.1089/wound.2013.0473
- Plikus, M. V., Gay, D. L., Treffeisen, E., Wang, A., Supapannachart, R. J., & Cotsarelis, G. (2012). Epithelial stem cells and implications for wound repair. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 23(9), 946–953. doi:10.1016/j.semcdb.2012.10.001
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, 49(1), 35–43. doi:10.1159/000339613
- Rittié, L. (2016). Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 10(2), 103–120. doi:10.1007/s12079-016-0330-1
- van de Vyver, M., Boodhoo, K., Frazier, T., Hamel, K., Kopcewicz, M., Levi, B., ... Gimble, J. M. (2021). Histology scoring system for murine cutaneous wounds. *Stem Cells and Development*, 30(23), 1141–1152. doi:10.1089/scd.2021.0124
- Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology*, 10(9), 200223. doi:10.1098/rsob.200223
- Xue, M., & Jackson, C. J. (2015). Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Advances in Wound Care*, 4(3), 119–136. doi:10.1089/wound.2013.0485

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ALANINDA
GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com