

Histoloji ve Doku Biliminde Yapısal ve İşlevsel Yaklaşımlar

Editör
BUKET BAKIR



BİDGE Yayınları

Histoloji ve Doku Biliminde Yapısal Ve İşlevsel Yaklaşımlar

Editör: BUKET BAKIR

ISBN: 978-625-372-962-2

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

ASTROSİTLERİN MORFOLOJİK YAPISI	1
<i>BAŞAK YAVUZ, AYŞE ÇİĞEL</i>	
RUTİN VE ÖZEL HİSTOKİMYASAL BOYAMALAR VE TEMEL PRENSİPLERİ	19
<i>KÜBRA TUĞÇE KALKAN</i>	
MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN DOKU KAYNAKLARI VE HİSTOLOJİK NİŞLERİ	36
<i>HALİME TOZAK YILDIZ</i>	
Kanatlılarda ve Memelilerde Böbreğin Yapısı	63
<i>ALİ OSMAN KESKİN, MUZAFFER AYDIN KETANİ</i>	

BÖLÜM 1

ASTROSİTLERİN MORFOLOJİK YAPISI

1. BAŞAK YAVUZ¹

2. AYŞE ÇİĞEL²

Giriş

Merkezi sinir sisteminin (MSS) en bol bulunan glial hücre tipi olan astrositler, tarihsel olarak sadece nöronları destekleyen glia hücrelerinin bir çeşidi ve özellikle nöral ara madde ile ilişkili hücre tipi olarak görülse de güncel çalışmalar bu hücrelerin son derece karmaşık ve dinamik bir morfolojiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Astrositler, dallanmış yapıları sayesinde nöronlarla ve kan damarlarıyla yoğun temas kurarak iyon homeostazı, kan akışının düzenlenmesi ve sinaptik modülasyon gibi kritik görevleri yerine getirirler.

Astrosit ismini literature ilk kazandıran bilim insanı Lenhossek'tir. Lenhossek, astrosit terimini 1895 yılında sinir sistemi üzerine yazdığı bir kitabında, yüksek omurgalılardaki glial hücre

¹ Doç. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Orcid: 0000-0003-1817-2241

² Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Orcid: 0000-0002-9512-6997

teriminin yerine geçecek bir isim olarak önermiştir. Bu öneriyi şu gerekçelerle temellendirmiştir:

a) Pasif İşlev Anlayışından Kaçınma: O dönemde kullanılan glia terimi, bu hücrelerin sadece nöronları bir arada tutan pasif bir dolgu malzemesi olduğu anlamını taşıyordu; Lenhossek bu pasif işlev anlayışından uzaklaşmak istemiştir.

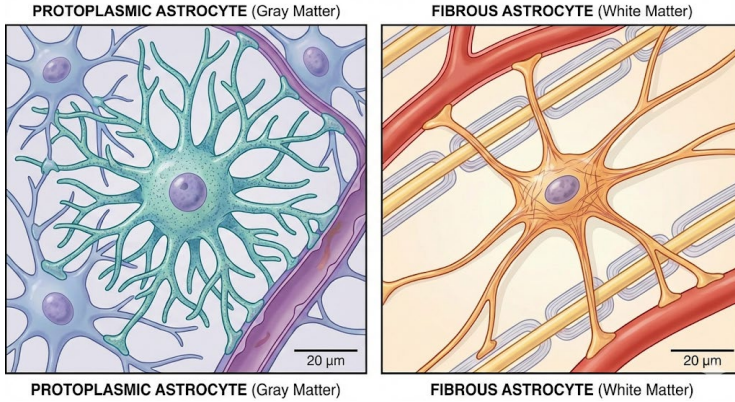
b) Sinir Hücrelerine Eşdeğerlik: Yeni bir isim vererek bu hücrelerin işlevsel ve yapısal açıdan nöronlara eşdeğer olduğunu belirtmeyi amaçlamıştır.

c) Morfolojik Benzerlik (Yıldız Yapısı): Terimin kendisi doğrudan hücrelerin morfolojik görünümüne dayanmaktadır; Lenhossek, hücrenin gövdesinden çıkan çok sayıda uzantının kendisine bir yıldız görünümünü anımsatması nedeniyle bu ismi seçmiştir (Matyash ve Kettenman, 2010; Baldwin ve ark., 2024).

Astrosit Morfolojisinin Mikroskobik Sınıflandırması

Astrositler, bulundukları bölgeye göre temel olarak iki morfolojik sınıfa ayrılırlar: gri cevherde yer alan protoplazmik astrositler ve beyaz cevherde bulunan fibröz astrositler (Cahoy ve ark., 2008; Yang ve ark., 2011; Matyash ve Kettenman, 2010; Bayraktar ve ark., 2025). Protoplazmik astrositler, bir hücre gövdesinden çıkan 6 veya daha fazla ana dala ve bu dallardan yayılan çok sayıda ince yaprakçık (leaflets) yapısına sahiptir; bu da onlara çalimsı veya süngerimsi bir görünüm kazandırır (Baldwin ve ark., 2024). Fibröz astrositler ise daha az dallanmış, daha düz proseslere sahip olup lif demetleri boyunca hizalanırlar (Matyash ve Kettenman, 2010).

Resim 1: Astrosit türlerini gösteren resim



İnsan beynindeki astrositler, kemirgenlere göre anlamlı düzeyde daha büyük ve karmaşıktır. Örneğin, insan neokorteksindeki protoplazmik astrositler kemirgenlerdekine göre yaklaşık 2,6 kat daha geniş çaplıdır ve 10 kat daha fazla ana uzantıya sahiptir (Oberheim ve ark., 2006; Oberheim ve ark., 2009; Matyash ve Kettenman, 2010; Nolte ve ark., 2001). Ayrıca primatlara özgü interlaminar astrositler ve varikoz projeksiyon astrositleri gibi özel morfolojik alt tipler tanımlanmıştır (Colombo et al., 1995; Colombo and Reisin, 2004; Matyash ve Kettenman, 2010).

Ultrastrüktürel Organizasyon

Elektron mikroskobu gibi gelişmiş görüntüleme cihazları, astrositlerin ultrastrüktürel mimarisini ortaya koymaya yardım etmektedir. Bu şekilde elde edilen verilere göre, astrosit uzantıları, rastgele bir yapıdan ziyade hiyerarşik bir ağ şeklinde organize olmaktadır (Bayraktar ve Doe, 2013; Brill ve ark., 2009; Cahoy ve ark., 2008). Bu mimari yapı; kalın çekirdek bölgeleri, daha ince genişlemeler ve en uçta yer alan daralmalar olmak üzere üç ana kısımdan oluşur (Baldwin ve ark., 2024)

Perisinaptik Astrosit Uzantıları (presynaptic astrocyte processes, PAP): Astrositlerin sinapsları çevreleyen en ince uzantılarıdır. PAPlar sinaptik aktiviteyi algılayabilir, nörotransmitter

alımını gerçekleştirebilir ve sinaptik plastisiteyi düzenleyebilir (Blanco-Suarez ve ark., 2017; Baldwin ve ark., 2024)

Uç Ayaklar (Endfeet): Astrositlerin kan damarlarını tamamen saran ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü sağlayan özelleşmiş yapılarıdır.

Yapılan çalışmalar, astrositlerin iddia edildiği gibi bir sünger yapısından ziyade, dallanmış ve hiyerarşik bir ağ yapısına sahip olduğunu ve kendi üzerlerine katlanan halkalar oluşturduğunu göstermiştir (Baldwin ve ark., 2024).

Astrosit Morfogenezi ve Moleküler Düzenleyiciler

Astrositlerin morfolojik gelişimi hem hücre içi genetik programlar hem de nöronlardan gelen sinyallerle düzenlenir. Gelişim sürecinde Shh (Sonic hedgehog), BDNF (Brain Derived Natriuretic Factor) ve glutamat gibi nöron kaynaklı faktörler, astrositlerin dallanmış yapısının oluşmasına katkı sunar (Baldwin ve ark., 2024).

Hücre Temas Mekanizmaları: Nöroliginler (NL 1, 2, 3) ve nöreksinler arasındaki etkileşim, astrositlerin nöropil içine sızmasını ve bölge büyüklüğünü kontrol eder (Golf ve ark., 2023; Stogsdill ve ark., 2017).

Bağlantı Proteinleri: HepaCAM, astrositlerin birbirlerinden bağımsız alan oluşturmalarını ve Cx43 proteininin lokalizasyonunu düzenler (Baldwin ve ark., 2021).

Hücre İskeleti: *Fermt2* ve *Ezrin* genlerinin, aktin hücre iskeleti ile etkileşime girerek astrosit alan büyüklüğünü belirlediği tespit edilmiştir (Bayraktar ve ark., 2025; Endo ve ark., 2022).

Astrositlerin A1 ve A2 fenotipleri

Astrositler, MSS hasarlarına yanıt olarak reaktif gliozis adı verilen bir sürece girerler; bu süreçte temel olarak A1 ve A2 olmak üzere iki fenotipe ayrılabilirler. Bu iki durum arasındaki temel

farklar işlevleri, oluşum mekanizmaları ve moleküler belirteçleri üzerinden tanımlanır:

A1 Fenotipi (Nörotoksik)

Liddelov ve ark. (2017) tarafından tanımlanan A1 fenotipi, özellikle klasik kompleman kaskadı bileşenlerini (C1q, TNF ve IL-1 α) içeren mikrogliyal sinyallerle indüklenir. Bu hücreler, nöronları ve matür oligodendrositleri hızla öldürebilen bir nörotoksin salgırlar. Ayrıca, sağlıklı astrositlerin aksine sinaps oluşumunu destekleme yetenekleri zayıftır ve normal astrositlere göre daha az sinaps oluşturabilirler.

A1 Astrositlerin Genel Morfolojik Özellikleri

A1 astrositler, dinlenme halindeki astrositlere kıyasla belirgin yapısal farklılıklar gösterir. Bu morfolojik değişim hipertrofi ve progresif hücre uzantısı kaybı olarak özetlenebilir.

A1 Astrositlerde Hücre Gövdesi ve Ana Uzantılar

A1 polarizasyonu sırasında astrositlerin hücre gövdesi belirgin şekilde büyür. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ekspresyonundaki artış, hücre iskeletinin kalınlaşmasına ve daha rijit bir yapı kazanmasına neden olur (Escartin ve ark., 2021).

A1 Astrositlerin Hücresel Uzantıların Dallanmasında Azalma

Sağlıklı astrositler, nöronal sinapsları çevreleyen binlerce ince PAP'a sahiptir. Ancak A1 fenotipine dönüşümle birlikte:

- **Dallanmanın azalması:** İnce dalların geri çekildiği ve hücrenin daha az uzantılı bir görünüm aldığı gözlemlenir (Liddelov ve Barres, 2017).
- **Sinaptik Temasın Kesilmesi:** Morfolojik değişim, astrositin nöronal bağlantıları destekleme yeteneğini azaltır ve bu durum nörodejenerasyonu tetikleyen ana unsurlardan biridir.

A1 astrositlerin morfolojik olarak agresif ve hipertrofik yapısı, kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulmasıyla da ilişkilidir. Hücre uzantılarının damar duvarlarından ayrılması, vasküler bütünlüğün kaybına yol açar (Guttenplan ve Liddelow, 2019). Ayrıca, bu morfolojik durumdaki hücrelerin normal sinaptik birleşme görevini etkileyerek sağlıklı sinapsları yok ettikleri saptanmıştır.

A2 Fenotipi (Nöroprotektif/Onarıcı)

Bu hücreler onarıcı işlevlere sahiptir; nöronal sağkalımı ve büyümeyi teşvik etmek amacıyla nörotrofik faktörlerin ve anti-inflamatuar genlerin ekspresyonunu artırır.

A2 Astrositlerin Genel Morfolojik Özellikleri

A2 astrositler, A1 tipinde görülen dallanma kaybının aksine, daha karmaşık ve destekleyici bir yapısal form sergilerler.

Hipertrofi ve Hücresel Uzantıların Şekli

A2 yönüne farklanma gösteren astrositlerde, hücre gövdesinde belirgin bir büyüme gözlenir. Ancak bu hipertrofiye, çevre dokuya doğru uzanan daha uzun ve stabilize olmuş hücresel uzantılar eşlik eder.

GFAP ve Vimentin Artışı: Hücre iskeleti proteinleri olan GFAP ve vimentin ekspresyonu A2 yönüne dönüşüm ile birlikte artar, ancak bu artış hücreyi stabilize etmekten ziyade, lezyon bölgesini çevrelemek ve glial sınır oluşturmak için kullanılır (Escartin ve ark., 2021).

Sinaptik Fonksiyonun Korunması: A1 astrositlerin aksine, A2 astrositler PAP'larını büyük ölçüde korurlar.

Hücresel Uzantılarda Dallanma: A2 astrositler, nöronal sinapslarla olan fiziksel temaslarını sürdürerek glutamat reuptake'ini ve iyon dengesini sağlamaya devam ederler (Gundersen ve ark., 2015).

Morfolojik Adaptasyon: İskemi sonrası A2 hücreleri, hasarlı nöronları çevreleyerek çeşitli faktörlerin (BDNF, TGF- β) hedefe daha etkili iletilmesini sağlayan bir morfolojik konfigürasyon oluştururlar (Liddelov ve Barres, 2017).

A2 Morfolojisinin İndüklenmesi ve Moleküler Temeli

A2 yönüne morfolojik değişim, STAT3 sinyal yolunun aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. STAT3 aktivasyonu, astrositlerin hücresele uzantılarının ilerlemesini ve hasarlı bölgenin fiziksel olarak izole edilmesini sağlar. Zamanian ve ark. (2012), iskemi modellerinde A2 genlerinin (örneğin *S100a10*, *Card10*) upregule olduğunu ve bu genetik değişimin hücreyi daha "yapıcı" bir morfolojiye ittiğini saptamıştır.

Astrositlerin Alt Tiplere Dönüşüm ve Tetiklenme Mekanizmaları

A1 Astrositler: Lipopolisakkarit (LPS) gibi uyarıcılarla aktive olan mikroglialar tarafından tetiklenirler. Mikroglialar, TNF, IL-1 α ve C1q gibi spesifik molekülleri salgılayarak astrositleri A1 fenotipine dönüştürürler.

A2 Astrositler: Genellikle iskemi gibi hipoksik durumlarda, dokuyu korumak ve iyileşmeyi desteklemek üzere farklılanırlar.

Moleküler Markerlar

İki fenotipi birbirinden ayırt etmek için farklı protein ekspresyonları kullanılır:

A1 Markerları: En yaygın kullanılan özgül marker C3 kompleman proteinidir.

A2 Markerları: Bu fenotip için S100a10 ve PTX3 gibi belirteçler kullanılır.

Reaktif Astrositlerin A1 ve A2 Fenotiplerini Belirleyen Markerlar

Reaktif astrositlerin A1 veya A2 olup olmadığını ayırt etmek için kullanılan temel moleküler markerlar şunlardır:

A1 Fenotipi (Nörotoksik) Markerları: Bu fenotipi tanımlamak için en yaygın kullanılan özgül marker C3 kompleman proteinidir. A1 astrositler, aktive olmuş mikroglialar tarafından salgılanan TNF, IL-1 α ve C1q molekülleri aracılığıyla tetiklenir ve nöronlar için öldürücü bir nörotoksin salgılayabilirler (Yılmaz ve Çağırın, 2024).

A2 Fenotipi (Nörokoruyucu) Markerları: Onarıcı ve nöronal sağkalımı destekleyici işlevleri olan A2 astrositlerini belirlemek için S100a10 ve PTX3 proteinleri özgül markerlar olarak kullanılır (Yılmaz ve Çağırın, 2024).

Bu iki fenotip, MSS yaralanmaları ve hastalıklarında çapraz roller üstlenirler. A1 astrositler nörolojik hasara katkıda bulunurken ve sinaptik dallanmayı engelleyebilirken, A2 astrositler anti-inflamatuar etkiler göstererek beyin dokusunun iyileşmesini ve kan-beyin bariyerinin onarımını destekler.

A1 astrositler MSS hasarlarında ve nörodejeneratif hastalıklarda hasarı artıran bir rol oynarken, A2 astrositler anti-inflamatuar etkileri ve kan-beyin bariyerini onarma yetenekleri sayesinde faydalı bir doğaya sahiptir. Bununla birlikte, reaktif gliosis süreci bazen her iki fenotipin özelliklerini taşıyan karmaşık bir tepki de olabilir.

Patolojik Durumlarda Morfolojik Değişiklikler

MSS hastalıklarında astrositler ciddi morfolojik dönüşümler geçirirler. Bu durum genellikle reaktif gliosis olarak adlandırılır (Pekny ve Nilsson, 2005).

- **Reaktif Hipertrofi:** Travma veya inme durumlarında astrosit uzantıları kalınlaşır ve hücre iskeleti proteinlerinin (GFAP, vimentin) upregulasyonu gerçekleşir. Travmatik beyin hasarında NF-kB aktivasyonu, hücresel ödem nedeniyle astrositlerin

şişmesine yol açar (Takahashi ve ark., 1997; Parpura ve ark., 2004).

- **Atrofi:** Huntington hastalığı (HD) ve Obsesif Kompulsif Bozukluk (OCD) gibi durumlarda, klasik gliozisin aksine astrosit çaplarında küçülme ve uzantılarında geri çekilme gözlemlenmiştir (Bayraktar et al, 2025). HD modelleri uygulanmış farelerde astrosit çaplarının küçülmesi, sinaptik destek kaybına ve nöronal disfonksiyona neden olur (Baldwin ve ark., 2024).
- **Nörogelişimsel Bozukluklar:** Rett sendromu ve Down sendromu gibi durumlarda astrositlerin nöronal dallanmayı ve sinaps oluşumunu destekleme yeteneği olarak bozulmuştur (Blanco-Suarez ve ark., 2017).

Astrositlerin Sinaptogenezdeki Rolü

Astrositler, MSS gelişimi sırasında sinapsların oluşumunu, olgunlaşmasını ve işlevsel hale gelmesini yöneten çok sayıda protein faktörü salgırlar. Bu salgılanan proteinler, sinir devrelerinin hassas bir şekilde kurulması için kritik öneme sahiptir (Bayraktar ve ark., 2015; Juric ve ark., 2016; Blanco-Suarez ve ark., 2017).

Astrositlerin sinaptogenezinde rol oynayan temel faktörler şunlardır:

- **Thrombospondinler (TSP-1 ve TSP-2):** Astrositlerden salıverilen bu proteinler, sinapsların oluşmasını teşvik eder. Ancak, thrombospondinler tarafından indüklenen bu sinapslar elektriksel olarak sessizdir, yani henüz işlevsel olarak iletim yapamazlar (Christopherson ve ark., 2005; Chung ve ark., 2013).
- **Hevin:** Sinapsların yapısal oluşumunu destekleyen bir diğer önemli astrosit ürünüdür. Hevin, sinaptik bağlantıların mimari temelini atarak yapısal

olgunlaşmayı sağlar (Barres, 2008; Powell ve Geller, 1999).

- **Glipikanlar (Gpc4 ve Gpc6):** Sinapsların işlevsel hale gelmesini sağlayan temel faktörlerdir. Glipikanlar, AMPA tipi glutamat reseptörlerini (GluA1) postsinaptik yüzeye toplayarak sinaptik aktiviteyi ve iletimi başlatır (Blanco-Suarez ve ark., 2017).
- **SPARC:** Diğer faktörlerin aksine, sinaptogenez üzerinde negatif bir düzenleyici olarak görev yapar. SPARC, hevinin etkisini bloke ederek sinaps oluşumunu engelleyebilir ve sinapslardaki AMPAR seviyelerini düşürerek denge sağlar (Christopherson ve ark., 2005; Kucukdereli ve ark., 2011).
- **Semaphorin 3a (Sema3a):** Özellikle omurilikteki ventral astrositler tarafından salgılanan bu protein, motor nöronların sinaptogenezi, akson yönlmesi ve sağkalımı için gerekli bir düzenleyicidir (Bayraktar ve ark., 2025).
- **Nörotrofik Faktörler (BDNF, NGF, NT-3):** Astrositler; BDNF (Beyin Türevli Nörotrofik Faktör), NGF (Sinir Büyüme Faktörü) ve NT-3 (Nörotrofin-3) gibi faktörleri salgılayarak nöronal farklılaşmayı, sinaptik plastisiteyi ve devrelerin uzun süreli korunmasını desteklerler (Baldwin ve ark., 2024; Juric ve ark., 2016).
- **TNF- α :** Düşük seviyelerde salgılandığında, sinaptik reseptör çeşitliliğini ve sinaptik gücü düzenleyerek gelişimsel süreçlere katkıda bulunur (Blanco-Suarez ve ark., 2017).

Astrositlerde bulunan histamin reseptörleri

Astrositlerin yüzeyinde histaminin etkilerine aracılık eden en az üç farklı reseptör alt tipi bulunmaktadır: H1, H2 ve H3 (Juric ve ark., 2016).

Bu reseptörlerin temel özellikleri ve işlevleri şunlardır:

1. H1 Reseptörü (H1R)

Astrositlerde en yaygın olarak tanımlanan alt tiplerden biridir. Bu reseptör aktive olduğunda hücre içi kalsiyum seviyelerini artırarak astrositleri uyarır. H1R aktivasyonu, glukoz dengesinin sağlanması, glikojen yıkımı, glutamat reuptake'inin artırılması ve NGF gibi nörotrofik faktörlerin salgılanması süreçlerinde kritik rol oynar (Lipnik-Štangelj ve ark., 2004; Lipnik-Štangelj ve ark., 1998; Miklič ve ark., 2004).

H1R Aktivasyonu

Astrositlerde bulunan H1R aktivasyonu, bu hücrelerin hem yapısal hem de işlevsel durumunu değiştiren karmaşık bir hücre içi sinyal iletim kaskadını tetikler (Juric ve ark., 2011). Bu aktivasyonun tetiklediği temel süreçler şunlardır:

H1 Sinyal İletim Yolaklarının Aktivasyonu

H1 reseptörü, Gq/11 protein ailesi ile kenetlidir. Bu reseptörün uyarılması şu moleküler olayları başlatır:

- **Fosfolipaz C β (PLC β) Aktivasyonu:** Reseptör aktivasyonu PLCyi uyararak inositol 1,4,5 -trifosfat (IP3) ve diasilgliserol (DAG) üretimine yol açar (Inagaki ve ark., 1991).
- **Kalsiyum Mobilizasyonu:** IP3, hücre içi depolardan (tip 2 IP3R bağımlı depolar) kalsiyum salınımını tetikler. Ayrıca hücre dışından kalsiyum girişi de gerçekleşir; bu durum genellikle bifazik kalsiyum salınımları veya osilasyonları şeklinde görülür (Weiger ve ark., 1997; Lucherini ve Gruenstein, 1992).
- **Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu:** Artan kalsiyum ve DAG seviyeleri, PKCnin (özellikle PKC alfa

izoformunun) aktivasyonuna neden olur (Juric ve ark., 2011; Lipnik-Stangelj, 2006).

H1R ile İlgili Metabolik ve Homeostatik Süreçler

H1R aktivasyonu, beynin enerji dengesini ve nörotransmitter temizliğini doğrudan etkiler:

- **Glikojen Yıkımı (Glikojenoliz):** H1R uyarımı, kalsiyum seviyelerindeki artış aracılığıyla astrositlerde depolanan glikojenin hızla parçalanmasını tetikleyerek glikoz homeostazına katkıda bulunur (Juric ve ark., 2016).
- **Glutamat Homeostazi:** Aktivasyon, GLT-1 (Glutamat Transporter 1) ifadesini yukarı regüle ederek astrositlerin sinaptik aralıktaki glutamati temizleme kapasitesini artırır. Bu süreç, aşırı glutamatın neden olduğu eksitotoksisiteye karşı nöronları korur (Juric ve ark., 2016).

Nörotrofik ve Gelişimsel Faaliyetler

Astrositlerin nöronları destekleme yeteneği H1R üzerinden güçlendirilir:

- **Nörotrofik Faktör Sentezi:** H1R uyarımı; NGF (Neural Growth Factor) ve NT-3 (Neurotrophin-3) sentezini ve sekresyonunu artırır. Bu süreçte c-Raf – MAPK/MEK1-ERK sinyal yolu kritik bir rol oynar (Lipnik-Stangelj, 2006).
- **Büyüme Faktörü Reseptörlerinin Düzenlenmesi:** H1R aktivasyonu, astrositlerde FGF-1 reseptörünün ifadesini artırarak hücre büyümesi ve farklılaşmasını destekler (Molina-Hernández ve ark., 2013).
- **İmmün Yanıt ve İnflamasyon Modülasyonu:** H1R, astrositlerin bağışıklık sistemi ile etkileşimini düzenler:

- **Sitokin Etkileşimi:** H1R aktivasyonu, pro-inflamatuar sitokinlerle sinerji kurarak NGF salınımını daha da artırır. Bu mekanizma, nöroinflamasyonun yıkıcı etkilerine karşı koruyucu bir yanıt oluşturulmasına yardımcı olur (Juric ve ark., 2016).

2. H2 Reseptörü (H2R)

Bu reseptör, hücre içinde cAMP birikimine yol açar. H2R, histamin kaynaklı glikojen yıkımında ve özellikle nörotrofin-3 (NT-3) gibi proteinlerin sentezinde görev alarak beynin enerji metabolizmasına ve nöronal sağkalıma katkı sağlar (Juric ve ark., 2016).

3. H3 Reseptörü (H3R)

Hem fare hem de insan astrositlerinde varlığı gösterilmiş olan bu alt tip, adenilat siklazı inhibe eder. H3R, astrositlerin nörotrofik aktiviteleriyle, özellikle NT-3 ifadesinin ve sentezinin uyarılmasıyla ilişkilendirilmiştir (Juric ve ark., 2011).

Öte yandan, H4 reseptörünün (H4R) merkezi sinir sistemindeki ifadesinin astrositlerden ziyade nöronlar ve mikroglialar ile sınırlı olduğu düşünülmektedir.

Kaynakça

Baldwin, K.T. et al. (2021) HepaCAM controls astrocyte self-organization and coupling. *Neuron* 109, 2427–2442.e10

Baldwin, K. T., Murai, K. K., Khakh, B. S. (2024). Astrocyte morphology. *Trends in Cell Biology*, 34(7) <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.09.006>

Barres, B.A. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease, *Neuron* 60 (2008) 430–440.

Bayraktar, Ö.A., Luis C. Fuentealba, A. Alvarez-Buylla, David H. Rowitch (2025) Astrocyte Development and

Heterogeneity. Cold Spring Harb Perspect Biol 2025; doi: 10.1101/cshperspect.a020362

Bayraktar OA, Doe CQ. 2013. Combinatorial temporal patterning in progenitors expands neural diversity. *Nature* 498: 449–455.

Blanco-Suarez, E., Caldwell, A.L.M., Allen, N (2017). Role of astrocyte–synapse interactions in CNS disorders. *J Physiol* 595.6 (2017) pp 1903–1916

Brill, M.S., Ninkovic, J., Winpenny, E., Hodge, R.D., Ozen, I., Yang, R., Lepier, A., Gascon, S., Erdelyi, F., Szabo, G., et al. 2009. Adult generation of glutamatergic olfactory bulb inter-neurons. *Nat Neurosci* 12: 1524–1533.

Cahoy, J.D., Emery, B., Kaushal, A., Foo, L.C., Zamanian, J.L., Christopherson, K.S., Xing, Y., Lubischer, J.L., Krieg, P.A., Kru-penko, S.A., et al. 2008. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: A new resource for understanding brain development and function. *J Neurosci* 28: 264–278.

Christopherson, K.S., Ullian, E.M., Stokes, C.C., Mallowney, C.E., Hell, J.W., Agah, A., Lawler, J., Mosher, D.F., Bornstein, P., Barres, B.A. 2005. Thrombospondins are astrocyte-secreted pro-teins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 120: 421–433.

Chung, W.S., Clarke, L.E., Wang, G.X., Stafford, B.K., Sher, A., Chak-rabarty, C., Joung, J., Foo, L.C., Thompson, A., Chen, C., et al. 2013. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature* 504: 394–400.

Endo, F. et al. (2022) Molecular basis of astrocyte diversity and morphology across the CNS in health and disease. *Science* 378, eadc9020

Escartin, C., et al. (2021). Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature Neuroscience*, 24(3), 312-325.

Golf, S.R. et al. (2023) Astrocytic neuroligins are not required for synapse formation or a normal astrocyte cytoarchitecture. bioRxiv Published April 12, 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.04.10.536254>

Gundersen, V., et al. (2015). Astrocyte–Neuron Interactions at the Synapse: Relevant for Pathophysiology? Trends in Neurosciences, 38(12), 842-852.

Guttenplan, K. A., Liddelw, S. A. (2019). Astrocytes and microglia: Models and mechanisms of functional interactions. *Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 71-83.

Inagaki, N., Fukui, H., Ito, S., Yamatodani, A., Wada, H. (1991). Single type-2 astrocytes show multiple independent sites of Ca²⁺ signaling in response to histamine, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 4215–4219.

Juric, D.M., Mele, T., Carman-Krzan, M. (2011). Involvement of histaminergic receptor mechanisms in the stimulation of NT-3 synthesis in astrocytes, *Neuropharmacology* 60, 1309–1317.

Jurič, D. M., Kržan, M., & Lipnik-Stangelj, M. (2016). Histamine and astrocyte function. *Pharmacological Research*, 111, 774-783.

Kucukdereli, H., Allen, N.J., Lee, A.T., Feng, A., Ozlu, M.I., Conatser, L.M., Chakraborty, C., Workman, G., Weaver, M., Sage, E.H., Barres, B.A., Eroglu, C. (2011). Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, E440–E449.

Liddelw, S. A., et al. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541(7638), 481-487.

Liddel, S. A., & Barres, B. A. (2017). Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. *Immunity*, 46(6), 957-967.

Lipnik-Štangelj, M., Jurič, D.M., Čarman-Kržan, M. (1998) Histamine-induced synthesis and secretion of nerve growth factor from astrocytes, *Inflamm. Res.* 47 (Suppl.1) S34–S35.

Lipnik-Štangelj, M., Čarman-Kržan, M. (2004). Activation of histamine H1-receptor enhances neurotrophic factor secretion from cultured astrocytes, *Inflamm. Res.* 53, 245–252.

Lipnik-Štangelj, M. (2006) Multiple role of histamine H1-receptor-PKC-MAPK signalling pathway in histamine stimulated nerve growth factor synthesis and secretion, *Biochem. Pharmacol.* 72 (11) 1375–1381.

Lucherini, M.J., Gruenstein, E. (1992) Histamine H1 receptors in UC-11MG astrocytes and their regulation of cytoplasmic Ca²⁺, *Brain Res.* 592, 193–201.

Matyash, V., Kettenman (2010). Heterogeneity in astrocyte morphology and physiology. *Brain Research Reviews* 63(2010) 2–10.

Miklič, Š., Jurič, D.M., Čarman-Kržan, M. (2004) Differences in the regulation of BDNF and NGF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes, *Int. J. Dev. Neurosci.* 22 119–130.

Molina-Hernández, A., Rodríguez-Martínez, G., Escobedo-Ávila, I., Velasco, I. (2013) Histamine up-regulates fibroblast growth factor receptor 1 and increases FOXP2 neurons in cultured neural precursors by histamine type 1 receptor activation: conceivable role of histamine in neurogenesis during cortical development in vivo, *Neural. Dev.* 8

Nolte, C., Matyash, M., Pivneva, T., Schipke, C.G., Ohlemeyer, C., Hanisch, U.K., Kirchhoff, F., Kettenmann, H.

(2001). GFAP promoter-controlled EGFP-expressing transgenic mice: a tool to visualize astrocytes and astrogliosis in living brain tissue. *Glia* 33, 72–86.

Oberheim, N.A., Takano, T., Han, X., He, W., Lin, J.H., Wang, F., Xu, Q., Wyatt, J.D., Pilcher, W., Ojemann, J.G., Ransom, B.R., Goldman, S.A., Nedergaard, M., 2009. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J. Neurosci.* 29, 3276–3287.

Oberheim, N.A., Wang, X., Goldman, S., Nedergaard, M., 2006. Astrocytic complexity distinguishes the human brain. *Trends. Neurosci.* 29, 547–553.

Parpura, V., Scemes, E., Spray, D.C. 2004. Mechanisms of glutamate release from astrocytes: gap junction “hemichannels,” purinergic receptors and exocytotic release. *Neurochem Int* 45:259–264.

Pekny, M., Nilsson, M. (2005) Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* 50:427–434

Powell, E.M., Geller, H.M. Dissection of astrocyte-mediated cues in neuronal guidance and process extension, *Glia* 26 (1999) 73–83.

Stogsdill, J.A. et al. (2017) Astrocytic neuroligins control astrocyte morphogenesis and synaptogenesis. *Nature* 551, 192–197

Takahashi, M., Billups, B., Rossi, D., Sarantis, M., Hamann, M., Attwell D. 1997. The role of glutamate transporters in glutamate homeostasis in the brain. *J Exp Biol* 200:401–409.

Weiger, T., Stevens, D.R., Wunder, L., Haas, H.L. (1997) Histamine H1 receptors in C6glial cells are coupled to calcium-dependent potassium channels via release of calcium from internal stores, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 355, 559–565.

Zamanian, J. L., et al. (2012). Genomic analysis of reactive astrogliosis. *Journal of Neuroscience*, 32(18), 6391-6410.

BÖLÜM 2

RUTİN VE ÖZEL HİSTOKİMYASAL BOYAMALAR ve TEMEL PRENSİPLERİ

KÜBRA TUĞÇE KALKAN¹

Giriş

Histokimyasal boyamalar, doku ve hücrelerin yalnızca morfolojik özelliklerini değil, aynı zamanda kimyasal ve biyokimyasal bileşenlerini de ortaya koyarak histoloji ve histopatolojinin temel tanısal araçları arasında yer almaktadır. Rutin histokimyasal boyamalar, dokunun genel mimarisinin hızlı ve güvenilir biçimde değerlendirilmesini sağlarken; özel histokimyasal boyamalar, belirli moleküllerin, depo materyallerinin ve stromal bileşenlerin seçici olarak gösterilmesine olanak tanır. Bu yönüyle histokimya, patolojik süreçlerin daha derinlemesine anlaşılmasına katkı sunan tamamlayıcı bir yaklaşımdır. Günümüzde immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler yaygın olarak kullanılmakla birlikte, histokimyasal boyamalar; uygulanabilirlik, maliyet etkinliği ve tanısal süreçte sağladıkları yol gösterici bilgiler nedeniyle önemini korumaktadır. Bu bölüm ile rutin ve özel histokimyasal boyamaların temel prensipleri, tarihsel gelişimi ve tanısal uygulamalardaki yeri

¹Dr. Öğr.Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji AD, 0000-0001-7461-277X

ele alınarak histopatolojik değerlendirmedeki katkıları bütüncül bir bakış açısıyla incelenmiştir.

Histokimyasal Boyamaların Tanımı

Histokimya terimi, “histo” kelimesinden (doku anlamında) ve “kimya” kelimesinden (kimyasal bileşenlerin incelenmesi anlamında) türemiştir (1). Histokimya, dokuların yapısal organizasyonunu morfolojik düzeyin ötesinde, kimyasal bileşim ve biyokimyasal özellikler açısından da analiz etmeyi hedefleyen bir bilim dalıdır. Bu disiplin, hücre ve dokular içerisindeki spesifik moleküllerin, enzimlerin ve yapısal bileşenlerin yerini seçici boyama yöntemleri kullanarak gösterir. Histokimyasal yöntemler, belirli kimyasal gruplar ile boya molekülleri arasındaki özgül etkileşimlere dayanır. Bu etkileşimler sayesinde dokuların fonksiyonel özellikleri mikroskopik düzeyde değerlendirilebilir hale gelir (1,2).

Histoloji ve histopatoloji alanlarının temel diyagnostik araçlarının başında histokimyasal boyamalar gelir. Histoloji pratiğinde bu boyamalar, sağlıklı doku organizasyonunun anlaşılmasını kolaylaştırır ve hücrel bileşenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesini sağlar. Histopatolojide ise histokimyasal boyamalar, patolojik süreçlerin değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir rol üstlenir. Sağlıklı doku mimarisindeki bozulmalar, hücrel birikimler, stromal değişiklikler ve patolojik depo materyalleri, histokimyasal teknikler yardımıyla daha net biçimde tanımlanabilmektedir. Bu yönüyle histokimya, yalnızca morfolojik tanımlamayı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda patogeneze hakkında dolaylı bilgi sunarak tanısal doğruluğu da artırır.

Ayrıca patoloji pratiğinde de ilk başvuru olan temel yöntemler arasında rutin histokimyasal boyamalar gelir. Bu boyamalar patoloğlara geniş kapsamlı bir ön bilgi sağlar. Hücrel ve dokusal yapıların kontrastlı biçimde görünür hale getirilmesi sayesinde,

dokunun genel mimarisi kısa sürede ve etkin bir şekilde değerlendirilebilir (3).

Histokimyasal Boyamaların Tarihsel Gelişimi

17. yüzyılda Antonie van Leeuwenhoek ve Robert Hooke'un mikroskopik gözlemleri esasen histolojide boyamanın doğuşunu beraberinde getirmiştir (4). Bu bilim insanlarının mikroskopik gözlemleri, hücresel yapıların varlığını ortaya koymuş olsa da, dokular uzun süre doğal halleriyle ve düşük kontrast altında incelenmiştir. 19. yüzyılın ortalarına gelindiğinde hücre ve dokuların ayırt edilebilirliğini artırma gereksinimi gelişmiş ve boyama teknikleri çağ atlamıştır. 1850'li yıllardan itibaren bitkisel ve doğal boyalar kullanılmaya başlanmış, dokuların morfolojik detaylarının daha net gözlenmesi mümkün hale gelmiştir. Rutin boyamaların gelişimi, histopatolojinin klinik tıp ile bütünleştiği 19. yüzyılın sonlarına dayanır (5-7).

Wilhelm von Waldeyer 1865 yılında hematoksilenin nükleer boyama özelliğini keşfetmiş ve bu keşif hücre çekirdeğinin ayrıntılı değerlendirilmesini mümkün kılmıştır. 1876 yılında da eozinin sitoplazmik bileşenleri boyama özelliğinin tanımlanmasıyla birlikte, hematoksilin ve eozin kombinasyonu literatüre kazandırılmış, yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hematoksilin-Eozin (H&E) boyamasının, farklı doku türlerinde güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar vermesi, standart rutin boyama yöntemi olarak kabul edilmesi 20. yüzyılın başlarında gerçekleşmiştir. Bu gelişme, histopatolojik tanının temelini oluşturan morfolojik değerlendirmeyi büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Dokularda yapılan morfolojik değerlendirme bir takım patolojik süreçleri netleştirmek konusunda yetersiz kalınca bu boşluğu gidermek adına özel histokimyasal boyamalar ortaya çıkmıştır. 20. yüzyılın ilk yarısında, özellikle 1910–1940 yılları arasında, belirli doku bileşenlerine özgül boyama teknikleri geliştirilmiştir(8).

Karbonhidratların gösteriminde önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilen Periodic Acid–Schiff (PAS) boyaması ilk kez 1946 yılında McManus tarafından tanımlanmıştır (9). 1929 yılında Masson tarafından tanımlanarak bağ doku elemanlarının değerlendirilmesini hedefleyen trikrom boyalar ise fibrozis ve stromal değişikliklerin belirlenmesi hususunda yeni bir kapı açmıştır (10). Bu dönemde ayrıca geliştirilen özel boyamalar, patolojik depo materyallerinin, pigmentlerin ve mikroorganizmaların tanımlanmasını mümkün kılarak ayırıcı tanıyı belirgin biçimde güçlendirmiştir. 1980'lerden itibaren ivedilikle gelişim gösteren immünohistokimya ve moleküler patoloji tekniklerine rağmen histokimyasal boyamalar günümüzdeki yerini korumaya devam etmektedir. Bunun altında yatan sebeplerden en önemlileri histokimyasal yöntemlerin hızlı uygulanabilirliği ve düşük maliyetli olmalarıdır. Güncel patoloji pratiğinde rutin boyamalar hâlen tanısal sürecin ilk basamağını meydana getirirken, özel histokimyasal boyamalar bu değerlendirmeyi destekleyen ve tamamlayan yöntemler olarak yerini almaktadır. Neticede histokimyasal boyamalar, tarihsel gelişim sürecinde hızla evrilmiş; modern dönemde ise ileri tanı teknikleriyle birlikte kullanılarak patolojik değerlendirmede mevcut olan konumunu korumuştur(11).

Histokimyasal Boyamaların Temel Prensipleri

Bir histokimyasal boyamanın güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar vermesi, yüksek oranda boyama öncesi gerçekleştirilen doku hazırlık basamaklarının doğru şekilde uygulanmasına bağlıdır. Dokuyu fikse etme aşaması bu sürecin can alıcı noktasıdır. Fiksasyonun ana amacı, dokunun canlıdaki yapısına en benzer haliyle gözlemlenmesini sağlamak, hücresel-subselüler bileşenlerdeki otolizi ve çürümeyi engellemektir. Proteinlerin denatürasyonunu ve çapraz bağlanması yoluyla doku bütünlüğünün stabilize edilmesini sağlayan aşama doku için uygun fiksasyonun belirlendiği aşamadır. Bu adım ayrıca boyaların özgül yapılarına

bağlanabilmesi için ihtiyaç duyulan kimyasal ortamı hazırlar. Yetersiz, gecikmiş fiksasyon çeşitli artefaktlara yol açarak histokimyasal değerlendirmeyi olumsuz etkileyebilir (12).

Fiksasyondan sonraki basamak olan doku takibi ve gömme işlemleri, dokunun mikrotomla kesilebilir bir yapı kazanmasını hedefler. Doku takibi sürecinde dokudan suyun uzaklaştırılması, şeffaflandırılması ve uygun bir gömme ortamı ile infiltrasyonu sağlanır. Bu aşamaların her biri, doku bileşenlerinin yer değiştirmeden ve bozulmadan korunması açısından önem taşır. Parafinizasyonla parafin blok elde edimi, rutin histopatoloji ve histokimyasal boyamalar için en yaygın kullanılan yöntemdir. Gömme işleminin sonucunda gerçekleştirilen kesit alma aşamasında ise mevcut kesit kalınlığı ve yüzey bütünlüğü, boyanma kalitesini direkt olarak etkiler. Çok kalın kesitler boyanın doku içine homojen nüfuz etmesini engellerken, aşırı ince kesitler yapısal detayların yeterince ayırt edilememesinin sebebidir. Bu yüzden, kesit kalınlığının kullanılan boyama yöntemine uygun şekilde ayarlanması esastır (12,13).

Boya-doku etkileşimi histokimyasal boyamaların temelinde yer alan mekanizmaları açıklar. Boyaların doku bileşenlerine hangi yollarla ve hangi koşullarda bağlandığını şematize eden fiziksel ve kimyasal prensiplere dayanır. Bu etkileşimler, boyamanın özgüllüğünü, yoğunluğunu ve sürekliliğini belirleyen temel faktörlerdir. Boya moleküllerinin dokuya bağlanması çoğunlukla iyonik bağlar, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler ve bazı durumlarda da kovalent bağlanmalar yoluyla gerçekleşir. Bu bağlanma biçimleri, hem boyanın kimyasal yapısına hem de doku bileşenlerinin içerdiği fonksiyonel gruplara bağlı olarak değişiklik gösterir (13).

Asidik ve bazik boyalar arasındaki etkileşim süreci oldukça kaydadeğerdir. Çünkü bu süreç histokimyasal boyamaların mihenk taşıını şekillendirir. Asidik boyalar, negatif yüklü oldukları için pozitif yüklü amino grupları içeren hücresel yapılara bağlanma eğilimindedir. Bu yolla da doku içerisindeki sitoplazmik proteinler,

mitokondriyal yapılar ve bazı ekstraselüler matriks bileşenleri asidik boyalarla boyanabilir. Bazı boyalar da ise durum terstir. Pozitif yüklü özellikleri ile fosfat ve sülfat gibi asidik gruplar içeren yapılarla etkileşime girmektedir. Nükleik asitler ve ribozomdan zengin bölgeler bu etkileşimin en karakteristik örneklerini oluşturur. Bu elektrostatik ilişkiler, dokuda kontrastın oluşmasını sağlayarak hücrel yapıların ayırt ediciliğini meydana getirmektedir (14).

Bazı histokimyasal boyalar ise yalnızca yük temelli etkileşimlerle değil, belirli kimyasal gruplarla özgül reaksiyonlar oluşturarak hedef yapıların seçici biçimde gösterilmesini sağlar. Bu tür boyamalarda, boya veya reaktif doğrudan doku içerisindeki spesifik moleküllerle kimyasal reaksiyona girer ve renkli bir ürün meydana getirir. Karbonhidratlar, enzimler ve bazı depo materyallerinin gösteriminde bu yaklaşım önemli bir yer tutar. Bu tür özgül reaksiyonlara dayanan boyamalar, rutin boyamalara kıyasla daha yüksek seçicilik sunar ve ayırıcı tanıda önemli avantaj sağlar (14).

Histokimyada metakromazi olarak isimlendirilen bir özel boyanma özelliği, boya-doku etkileşimlerinin daha karmaşık ve özgül yönlerini ortaya sermektedir. Metakromazide renk değişiminin temelinde, belirli boya moleküllerinin doku içerisindeki yüksek yoğunlukta polianyonik gruplarla etkileşime girdiğinde kendi moleküler düzenlerini değiştirmesi yer alır. Normal koşullarda boyalar, sulu çözelti içinde monomerik düzende kendini gösterir ve karakteristik olan “ortokromatik” renklerini verirler. Eğer doku içerisinde sülfat veya karboksil gruplarından zengin bölgelerle karşılaşılırsa, boya molekülleri birbirine yaklaşıp dimer veya polimer yapılar oluşturur (15).

Bu moleküler agregasyon, boya moleküllerinin ışığı absorbe etme özelliklerini değiştirir ve bunun sonucunda boyanın dalga boyu farklı bir spektruma geçer. Böylece, boya çözeltide veya düşük yoğunluklu bağlanma bölgelerinde verdiği renkten farklı bir renk ortaya çıkar. Örneğin, toluidin mavisi normalde mavi renkte

boyanma oluştururken, sülfatlanmış mukopolisakkaritlerin yoğun olduğu alanlarda mor veya kırmızımsı tonlar gösterebilir. Bu renk değişimi, boyanın kimyasal yapısından ziyade, doku içindeki bağlanma yoğunluğu ve düzeni ile ilişkilidir.

Metakromatik boyanma, özellikle sülfatlanmış glikozaminoglikanların, mast hücre granüllerinin ve bazı kıkırdak matriksi bileşenlerinin yoğun olarak bulunduğu yapılar da belirgin şekilde ortaya çıkar. Bu bölgelerde polianyonik grupların fazla olması, boya moleküllerinin bir araya gelmesini kolaylaştırır ve bunun sonucunda metakromatik renk değişimi gelişir. Bu zellik sayesinde metakromazi, yalnızca belirli bir molekülün varlığını ortaya koymakla sınırlı kalmaz; aynı zamanda dokudaki bu molekülün yoğunluğu, dağılımı ve organizasyonu hakkında da dolaylı ama değerli bilgiler sunar (15,16).

Metakromazinin en klasik ve en yaygın kullanılan rneği toluidin mavisidir. Bu boya normal koşullarda mavi renkte boyanma meydana getirirken, sülfatlanmış glikozaminoglikanların yoğun olduğu alanlarda mor ya da kırmızımsı tonlar sergilemektedir. Özellikle mast hücre granülleri, kıkırdak matriksi ve bağ dokusundaki mukopolisakkaritler bu boya ile belirgin metakromazi gösterir. Toluidin mavisini, bu yönüyle metakromazinin tanımlanması ve öğretilmesinde referans boyadır (11).

Ayrıca Azure A ve thionin gibi diğer bazik tiyazin boyaları da metakromatik özellik gösterebilen boyalardandır. Bu boyalar, toluidin mavisine benzer biçimde polianyonik yapıların yoğun olduğu bölgelerde renk değişimine uğrayarak özgül boyanma paternleri oluşturur. Bu kategoride değerlendirilebilen bir diğer boya da Cresyl violetdir. Sinir dokusunda Nissl maddesinin boyanmasında kullanılırken, belirli koşullar altında metakromatik boyanma gösterebilmektedir. Metilen mavisini ise esas olarak ortokromatik bir boya olmakla birlikte, yüksek boya konsantrasyonu

veya yoğun polianyonik doku varlığında sınırlı metakromazi sergileyebilmektedir (11, 17,18)

Rutin Histokimyasal Boyamalar

Histopatolojik değerlendirmenin ilk basamak inceleme yöntemini oluşturan bu boyaların içerisinde hematoksilen-Eozin (H&E) başı çekmektedir. Bu boya dokunun genel morfolojik yapısının hızlı ve güvenilir biçimde değerlendirilmesini amaçlar. Hücre çekirdeği ile sitoplazmik ve stromal bileşenler arasında sağladığı belirgin kontrast sayesinde rutin boyaların vazgeçilmezidir. Hematoksilen, nükleik asitlerden zengin çekirdek yapıları boyarken, eozin sitoplazma ve ekstraselüler matriks bileşenlerini ortaya koyar; bu kombinasyon, doku mimarisinin ve hücresel detayların bütüncül olarak değerlendirilmesine olanak tanır. H&E boyamada, inflamasyon, nekroz, hücresel atipi, tümöral proliferasyon ve doku organizasyonundaki bozulmalar gibi çok sayıda patolojik bulgunun tek kesitte değerlendirilebilmesi bu boyanın tanısal değerini ortaya koymaktadır. Bu nedenle H&E boyaması, çoğu olguda tanısal sürecin temelini oluşturur ve ileri histokimyasal ya da immünohistokimyasal yöntemlerin gerekliliğine yön verir. Bununla birlikte, H&E boyamasında karşılaşılan bazı teknik sorunlar söz konusudur. Bu durum tanısal yorumlamayı olumsuz etkileyebilir. Yetersiz fiksasyon, aşırı veya zayıf boyanma, kontrast kaybı, kesit kalınlığına bağlı düzensizlikler ve solma gibi problemler, hücresel detayların doğru değerlendirilmesini güçleştirebilir. Bu nedenle H&E boyamasının güvenilirliği, yalnızca boyama protokolüne değil, boyama öncesi doku hazırlık aşamalarının ve laboratuvar standardizasyonunun titizlikle uygulanmasına da bağlıdır (8,19).

Özel Histokimyasal Boyamalar

Rutin incelemelerde kullanılan boyaların dokunun genel yapısını değerlendirmek noktasında yetersiz kaldığı durumlarda devreye özel histokimyasal boyamalar girmektedir. Bazı değerlendirmeler

hücrelerin derinliklerindeki özel maddeleri veya gözle seçilemeyen patolojik birikimleri görmek için daha nokta atışı yöntemlere ihtiyaç duymaktadır. İşte bu noktada devreye giren özel histokimyasal boyamalar, dokuyla adeta mikroskobik bir kimya deneyi yaparak belirli yapıları ya da molekülüleri seçici bir şekilde renklendirir. Boya ile hedef yapı arasındaki bu özgül etkileşim, birbirine çok benzeyen hastalıkları birbirinden ayrılmasını sağlayarak teşhisin doğruluğunu pekiştirir ve standart yöntemlerin yetersiz kaldığı anlarda çok daha net, güvenilir bir klinik tablo sunar (11).

Karbonhidrat ve Mukopolisakkarit Boyamaları

Karbonhidrat ve mukopolisakkarit boyamaları, yalnızca bu bileşenlerin varlığını göstermekten öte, dokudaki biyokimyasal fenotipin anlaşılmasına katkı sağlar. Periodic Acid-Schiff (PAS) ve Alcian Blue gibi boyamalar bu boya grubunun başında gelmekle birlikte, depo materyallerinin niteliğini, mukus tipini ve bazal membran bütünlüğünü değerlendirmede kritik rol oynar. Özellikle PAS boyaması, bazal membran kalınlaşması, glikojen birikimi ve fungal hücre duvarlarının gösterilmesinde tanısal değer taşırken; Alcian Blue, pH bağımlı kullanımı sayesinde asidik mukopolisakkaritlerin alt gruplarının ayırt edilmesine katkı sağlar. Bu boyamaların birlikte veya kombine kullanımı söz konusudur. Bu birliktelik esasen dokudaki nötr münlerin ve asidik münlerin aynı kesit üzerinde farklı renklerde analizlemeyi sağlamaktadır. Bu kombinasyon özellikle mide ve bağırsak patolojilerinde altın standart olarak tanımlanır. Bu doğrultuda belirlenen protokolün uygulanması ile bağırsak goblet hücreleri ve kıkırdak matriksi gibi asidik münler turkuaz-mavi tonlarında kendini göstermektedir. Mide yüzey epiteli ve brunner bezleri gibi nötr münler ve kas ile karaciğer hücreleri içerisindeki glikojen magenta-pembe tonlarında boyanmaktadır. Karma (miks) münler yani ikisinin de salgısını gerçekleştiren geçiş hücrelerinde de mor-menekşe rengine boyanma söz konusudur. Mukus üreten neoplazmların fenotipik özelliklerinin ortaya

konmasında ve bazı tümörlerin kökeninin değerlendirilmesinde immünohistokimiyayı tamamlayıcı bir rol üstlenir. Bununla birlikte, fiksasyon süresi ve oksidasyon basamakları, özellikle PAS boyamasında yalancı pozitif veya zayıf boyanma riskini artıracabileceğinden, sonuçların klinik bağlam içinde yorumlanması önemlidir (9,11).

Bağ Dokusu Boyamaları

Trikrom ve retikülin boyamalar bağ dokusu elemanlarının değerlendirilmesinde temel histokimyasal yöntemler arasında yer alır. Masson trikrom boyaması 1929 yılında Claude L. Pierre Masson tarafından bulunmuş temel bir bağ dokusu boyamasıdır (10). Zamanla doku tipleri ve teknik kolaylıklar göz önüne alınarak modifiye edilmiş ve farklı formları ortaya çıkmıştır. Goldner, Gomori veya Mallory gibi isimlerle bilinen varyantlar, kollajen, kas ve mineralize dokular arasındaki ayrımı daha belirgin hale getirmeyi amaçlayan teknik düzenlemeleri yansıtır. Bu boya, kollajen lifleri kas ve sitoplazmik yapılardan ayırarak fibrozis ve stromal değişikliklerin varlığını ve dağılımını detaylandırır; bu sayede bağ dokusunun miktarı ve organizasyonu hakkında dolaylı bilgi sunar. Bu boyanın temel mantığında asit fuksin, fosfomolibdik asit ve anilin mavisi/ışık yeşili gibi farklı moleküler ağırlıklara sahip boyaların doku gözeneklerine farklı hızlarda nüfuz etmesi vardır (3,10,11). Trikrom boyamanın ana komponentinden biri olan asit fuksin küçük moleküler ağırlığa sahip olması ile dokuya hızla nüfus ederek hücresel proteinlere bağlanır. Sitoplazma, kas lifleri, eritrositler ve bazı hücresel proteinler kırmızı-pembe renkle kendini gösterir. Ayrıcı özellikte bir ajan olan ve boya olmayan fosfomolibdik asit, asit fuksini kollajen gibi yoğun yapıli dokulardan uzaklaştırır. Büyük moleküler yapısı ile kollajen lifler arasında tutunur ve sonraki boyaya zemin hazırlar. Anilin mavisi ya da ışık yeşili daha büyük molekül olmaları sebebiyle fosfomolibdik asitle boşaltılmış alanlara yerleşerek selektif bağlanır. Bu aşamada

kollajen lifler ve bağ dokusu matriksi mavi ya da yeşil renkle renklendirilir(11).

Retikülin boyamaları stromal retiküler ağın mimarisini göstererek dokunun yapısal bütünlüğünün değerlendirilmesine olanak tanır. Özellikle karaciğer, kemik iliği ve solid tümör stromasında tanısal açıdan da bu boyamalar büyük önem taşır. Retikülin ağının korunmuş ya da bozulmuş olması, neoplastik ve non-neoplastik süreçlerin ayırımında belirleyici bir kriter olması açısından önemlidir. Genel olarak bağ dokusu boyamaları, stromal bileşenlerin yalnızca niceliğini değil, aynı zamanda yeniden yapılanma paternlerini ve organizasyon özelliklerini değerlendirmeye imkân tanır. Bu histokimyasal bulgular, immünohistokimyasal stromal belirteçlerle birlikte ele alındığında, tümör-stroma etkileşiminin daha bütüncül ve anlamlı biçimde yorumlanmasını sağlar(3,11).

Bir başka boya tipi olan Van Gieson boyaması kollajen liflerin dağılımını vurgulayabilme yeteneğindedir. Bu boyamanın temelinde Pikrik asit ve asit fuksin içeren bu boyama tekniği sayesinde kollajen lifler kırmızı renkte ortaya konurken, kas dokusu ve sitoplazmik yapılar sarı tonlarda izlenir. Oluşan bu renk kontrastı, kollajen liflerin yoğunluğunu ve doku içerisindeki yerleşimini değerlendirmeyi kolaylaştırır. Bu boyamada fibrozis, skar dokusu ve stromal yeniden yapılanmanın incelenmesinde yararlı olmakla birlikte, ince fibriler yapıların veya kollajen alt tiplerinin ayırımında sınırlı bilgi sunabilir. Van Gieson boyaması çoğu zaman kombine histokimyasal boyamaların bir parçası olarak kullanılarak tanısal değerini artırır. En bilinen örneklerden biri olan Verhoeff–Van Gieson (VVG) boyamasında, elastik lifler Verhoeff tekniği ile siyah renkte boyanırken, Van Gieson aşaması kollajen lifleri kırmızı ve kas dokusunu sarı renkte gösterir (13). Bu kombinasyon, elastik ve kollajen liflerin aynı kesit üzerinde birlikte değerlendirilmesine olanak tanır. Özellikle damar duvarı patolojilerinde, akciğer dokusunda ve elastik bağ dokusunun önem taşıdığı durumlarda bu

yaklaşım, stromal yapının daha bütüncül ve anlamlı biçimde yorumlanmasını sağlar (11).

Lipid Boyamaları

Lipid boyamaları, metabolik ve dejeneratif süreçlerin histopatolojik değerlendirilmesinde özgül ve önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla kullanılan Oil Red O ve Sudan boyaları, nötral yağların ve bazı lipid türlerinin seçici olarak gösterilmesini sağlar ve çoğunlukla donmuş kesitler üzerinde uygulanır. Bu durum teknik bir sınırlılık gibi görünmekle birlikte, parafin takibi sırasında lipidlerin çözünebilmesi nedeniyle aynı zamanda tanısal bir avantaj sunar. Parafin kesitlerde lipid kaybı yanlış negatif sonuçlara yol açabileceğinden, donmuş kesitlerde elde edilen pozitif lipid boyanması doğrudan biyolojik anlam taşır. Lipid boyamaları, yağlanma, lipid depo hastalıkları ve bazı tümörlerde hücresel lipid içeriğinin değerlendirilmesine olanak tanıyarak morfolojik incelemeyi biyokimyasal düzeye taşır. Günümüzde lipid metabolizmasına yönelik immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler giderek gelişmiş olsa da, lipid boyamaları hâlen hızlı, doğrudan ve güvenilir bir değerlendirme aracı olarak histopatolojik tanıda önemini korumaktadır (11).

Pigment ve Mineral Boyamaları

Pigment ve mineral boyamaları, doku içerisinde biriken endojen veya eksojen maddelerin tanımlanmasında kullanılan ve bu birikimlerin biyolojik anlamının yorumlanmasına olanak tanıyan önemli histokimyasal yöntemlerdir. Prusya mavisi ile gösterilen demir birikimi, yalnızca hemosiderin varlığını ortaya koymakla kalmaz; aynı zamanda sistemik ya da lokal demir metabolizması bozukluklarını düşündürerek patofizyolojik süreçlere işaret eder. Bu boyama dokuda demir birikimini, özellikle hemosiderini, ferrik demirin potasyum ferrosiyanür ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan mavi renkli kompleks aracılığıyla gösterir. Prusya mevisi lokal ya da

sistemik demir metabolizması bozukluklarının değerlendirilmesinde tanısal önem taşır (11).

Von Kossa ve Alizarin Red gibi boyamalar ise kalsifikasyonun varlığı, niteliği ve doku içindeki dağılımı hakkında bilgi sunarak dejeneratif ve metabolik süreçlerin ayırımında kullanılır. Von Kossa boyaması, kalsiyum tuzlarına bağlı fosfat ve karbonat iyonlarını dolaylı olarak hedef alarak kalsifikasyon alanlarını siyah veya koyu kahverengi renkte ortaya koyar. Yöntem, kalsifikasyonun dokudaki dağılımını göstermede etkilidir ancak kalsiyum miktarı hakkında doğrudan nicel bilgi sunmaz. Alirazin Red, kalsiyum iyonlarına doğrudan bağlanarak mineralize alanları kırmızı–turuncu tonlarda boyar. Özellikle kemik dokusu, kırık ve deneysel mineralizasyon çalışmalarında kalsiyum birikiminin değerlendirilmesinde tercih edilir (3,11).

Ancak bu boyamaların doğru yorumlanabilmesi, gözlenen pigmentlerin artefakt mı yoksa gerçek patolojik birikim mi olduğunun ayırt edilmesini gerektirir; bu nedenle elde edilen bulgular klinik veriler ve diğer histolojik özelliklerle birlikte bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmelidir(3).

Mikroorganizmaların Gösterilmesine Yönelik Boyamalar

Mikroorganizmaların histokimyasal boyamalarla gösterilmesi, enfeksiyöz hastalıkların tanısında hâlen önemli bir yer tutmaktadır. Ziehl–Neelsen, gümüş bazlı boyamalar ve Giemsa gibi yöntemler, mikroorganizmaların dokudaki dağılımını ve konak dokuyla ilişkisini doğrudan ortaya koyar. Bu boyamalar, yalnızca etkenin varlığını göstermekle kalmaz; aynı zamanda inflamatuvar yanıtın tipi ve şiddeti hakkında da bilgi sağlar. Moleküler yöntemler ve immünohistokimya günümüzde daha yaygın kullanılmakla birlikte, histokimyasal boyamalar özellikle düşük kaynaklı ortamlarda ve hızlı tanı gerektiren durumlarda vazgeçilmezliğini sürdürmektedir. Ayrıca mikroorganizmanın doku içindeki lokalizasyonu, patogenez

hakkında önemli ipuçları sunarak klinik yönetimi doğrudan etkileyebilir (3).

SONUÇ

Histopatolojik tanı sürecinde rutin ve özel histokimyasal boyamalar, dokunun morfolojik yapısının değerlendirilmesinden başlayarak patolojik süreçlerin kimyasal ve yapısal özelliklerinin ortaya konmasına kadar uzanan çok aşamalı bir tanısal yaklaşımın temelini oluşturur. Bu boyamalar, tanısal sürecin ilk basamağında genel bir çerçeve sunarken, gerekli durumlarda ayırıcı tanıyı güçlendiren ve ileri incelemelere yön veren tamamlayıcı araçlar olarak kullanılır.

Rutin histokimyasal boyamalardan özellikle hematoxilen-eozin boyaması, doku mimarisi, hücresel organizasyon, inflamasyon, nekroz, ve tümöral proliferasyon gibi temel patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar. Bu ilk değerlendirme, patolojik sürecin genel karakterinin anlaşılmasına olanak tanır ve hangi özel histokimyasal boyamaların uygulanması gerektiği konusunda yol gösterici olur. Böylece tanısal süreç, rastlantısal değil, hedefe yönelik bir biçimde ilerler.

Rutin inceleme ile netleştirilemeyen durumlarda tanısal doğruluğu artırmak adına devreye özel histokimyasal boyamalar girer. Karbonhidrat ve mukopolisakkarit boyamaları ile depo materyallerinin niteliği ve mukus tipleri belirlenebilirken; bağ doku boyamaları stromal yeniden yapılanma ve fibrozisin derecesi hakkında bilgi sunar. Lipid boyamaları metabolik süreçlerin değerlendirilmesine olanak tanırken, pigment ve mineral boyamaları patolojik birikimlerin biyolojik anlamının yorumlanmasına katkı sağlar. Mikroorganizmalara yönelik boyamalar ise enfeksiyöz etkenlerin dokudaki varlığını ve dağılımını doğrudan ortaya koyarak ayırıcı tanıda kritik rol oynar.

Tanısal uygulamalarda rutin ve özel boyamalar çoğu zaman birbirini tamamlar. Rutin boyamalar patolojik sürecin genel çerçevesini

sunarken, özel boyamalar bu çerçeve içerisinde tanıyı netleştiren ayrıntılı bilgiyi sağlar. Kombine histokimyasal boyamalar ise birden fazla doku bileşeninin aynı kesitte değerlendirilmesine olanak tanıyarak tanısal verimliliği artırır ve seri kesit gereksinimini azaltır.

Günümüzde immünohistokimya ve moleküler patoloji yöntemlerinin yaygınlaşmasına rağmen, histokimyasal boyamalar tanısal uygulamalardaki önemini korumaktadır. Bunun başlıca nedenleri arasında bu yöntemlerin hızlı uygulanabilir olması, düşük maliyetli olmaları ve geniş laboratuvar erişimine sahip bulunmaları yer alır. Ayrıca histokimyasal boyamalar, immünohistokimyasal incelemeler için uygun örnek seçimini kolaylaştırarak ileri tanı yöntemlerine zemin hazırlar.

Sonuç olarak rutin ve özel histokimyasal boyamalar, histopatolojik tanıda morfolojik, kimyasal ve yapısal bilgiyi bütünleştiren vazgeçilmez araçlardır. Doğru endikasyonla ve standardize edilmiş biçimde kullanıldıklarında, tanısal sürecin güvenilirliğini artırır, ayırıcı tanıyı güçlendirir ve klinik karar verme sürecine anlamlı katkılar sağlar.

KAYNAKLAR

1. Nagata T. Histochemistry, general and special. Annual Review of Biomedical Sciences. 2008;10:1.
2. Hart JS, Adheke OM, Onyenaucheya C. Histochemistry: understanding its principles, techniques, and their applications. Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice. 2025;8(1):163-175.
3. Ekicioğlu GÜ, Ertop MG. Özel histokimya: bağ dokusu, karbohidrat, amiloid, pigmentler, mineraller ve mikroorganizmalar. Türkiye Klinikleri Medical Pathology – Special Topics. 2021;6(2):66-74.

4. Hooke R. Micrographia. London: J. Martyn & J. Allestry; 1665.
5. Tiford M. A short history of histopathology technique. *Journal of Histotechnology*. 2006;29:99-110.
6. Tiford M. Progress in the development of microscopical techniques for diagnostic pathology. *Journal of Histotechnology*. 2009;32:9-19.
7. Tiford M, Bowman B. What may the future hold for histotechnologists? *Laboratory Medicine*. 2012;43:5-10.
8. King DF, King LAC. A brief historical note on staining by hematoxylin and eosin. *American Journal of Dermatopathology*. 1986;8:168. PMID:2424331.
9. McManus JFA. Histological demonstration of mucin after periodic acid. *Nature*. 1946;158(4006):202.
10. Bencosme SA. A trichrome staining method for routine use. *American Journal of Clinical Pathology*. 1954;24(11):1324-1328.
11. Kiernan JA. Histological and histochemical methods. 5th ed. Banbury: Scion Publishing Ltd; 2015.
12. Hewitson TD, Wigg B, Becker GJ. Tissue preparation for histochemistry: fixation, embedding, and antigen retrieval for light microscopy. In: *Histology Protocols*. Totowa (NJ): Humana Press; 2009. p.3-18.
13. Bancroft JD. Histochemical techniques. 7th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2013.
14. Puchtler H, Meloan SN, Spencer M. Current chemical concepts of acids and bases and their application to anionic ("acid") and cationic ("basic") dyes. *Histochemistry*. 1985;82(4):301-306.
15. Schubert M, Hamerman D. Metachromasia: chemical theory and histochemical use. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1956;4(2):159-189.

16. D'mello AXP, Sylvester TV, Ramya V, Britto FP, Shetty PK, Jasphin S. Metachromasia and metachromatic dyes: a review. *International Journal of Advanced Health Sciences*. 2016;2(10):12-17.
17. Haynes R. Investigation of thiazin dyes as biological stains I: the staining properties of thionin and its derivatives as compared with their chemical formulae. *Stain Technology*. 1927;2(1):8-16.
18. Nerenberg C, Fischer R. Purification of thionin, azure A, azure B and methylene blue. *Stain Technology*. 1963;38(2):75-84.
19. Nacar E, Nacar A. Hematoksilen ve eozin: histopatologların eskimeyen dostları. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2017;8(29):46.

BÖLÜM 3

MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN DOKU KAYNAKLARI VE HİSTOLOJİK NİŞLERİ

Halime TOZAK YILDIZ¹

Giriş

Mezenkimal kök hücreler (MSC), ilk olarak 1960'larda Friedenstein ve arkadaşları tarafından kemik iliği kökenli stromal hücreler olarak tanımlanmıştır (Friedenstein et al., 1970). MSC'ler, kendini yenileyebilme kapasitesine sahip olan ve farklı hücre tiplerine (osteojenik, kondrojenik, adipogenik) dönüşme potansiyeli taşıyan çok yönlü hücrelerdir (Dominici et al., 2006). Bu özellikleri, MSC'leri rejeneratif tıp ve hücresel tedavi uygulamaları için önemli bir araştırma konusu yapmaktadır. MSC'ler, aynı zamanda immünmodülatör özellikleri ile de dikkat çekmektedir. Çeşitli çalışmalar, MSC'lerin inflamasyon süreçlerini düzenleyebildiğini ve bağışıklık yanıtlarını modüle edebildiğini göstermiştir (Krampera et al., 2013).

Histolojik açıdan, MSC'lerin çalışılması, hücresel mimarinin, mikroçevre etkileşimlerinin ve niş bağımlılığının anlaşılmasında

¹ Dr.Öğr.Üyesi Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD. Orcid No: 0000-0003-4310-6238.

kritik bir öneme sahiptir. MSC'lerin büyüme ve farklılaşma süreçleri, bulundukları mikroçevrenin etkisiyle şekillenir. Niş, MSC'lerin hayatta kalmalarını, çoğalmalarını ve fonksiyonlarını düzenleyen, hücreler arası ve hücre-matriks etkileşimlerini içeren bir 3D mikroçevre olarak tanımlanabilir (Liu et al., 2020). MSC'lerin farklılaşma potansiyeli ve terapötik etkinliği, büyük ölçüde bu nişlerin yapısal ve biyokimyasal özelliklerine bağlıdır.

MSC Tanımı ve Kriterleri

MSC tanımlanmasında, International Society for Cellular Therapy (ISCT) tarafından belirlenen fenotipik kriterler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kriterler, MSC'lerin belirli yüzey markörlerini pozitif, hematopoetik hücrelere ait markörleri ise negatif olarak ifade etmeleri gerektiğini belirtir. ISCT tanımına göre, MSC'ler en az üç yüzey markerini, yani CD73⁺, CD90⁺ ve CD105⁺ pozitif, aynı zamanda hematopoetik hücre belirteçleri olan CD34⁻, CD45⁻ ve HLA-DR⁻ negatif olmalıdır (2- Dominici et al., 2006). Bu fenotipik profil, MSC'lerin farklı hücresel popülasyonlardan ayrılmasını sağlar ve MSC'lerin çoğalma, farklılaşma ve tedavi potansiyelini belirlemede önemli bir rol oynar. Ayrıca, bu yüzey markörlerinin, MSC'lerin biyolojik işlevlerini desteklediği ve hücre özelliklerinin homojenliğini sağladığı gösterilmiştir (Samsonraj et al., 2017).

Fenotipik kriterlerin yanında, MSC'ler fibroblast-benzeri hücre morfolojisi gösterirler. İn vitro ortamda MSC'ler, özellikle kültür şartlarına bağlı olarak, uzun, ince ve dallanmış yapılar oluşturarak fibroblastlara benzer bir morfoloji sergilerler (Pittenger et al., 1999). Bu morfolojik özellik, MSC'lerin in vitro ortamda tanımlanmasında da önemli bir parametre olarak kabul edilir.

Mezenkimal kök hücreler (MSC), in vitro koşullarda fibroblast-benzeri bir hücre morfolojisi sergiler. MSC'ler genellikle uzun, ince, uzanmış hücresel yapılar oluşturur ve bu morfoloji, fibroblastlara benzer şekilde hücrelerin sağlıklı büyüme ve çoğalma

yeteneğini yansıtır (Pittenger et al., 1999). Bu morfolojik özellik, MSC'lerin çoğalması ve kültür ortamlarında belirginleşen karakteristik şekillerinden biridir. Çeşitli in vitro kültür koşullarında, MSC'ler geniş ve düz hücresel uzantılar gösterir, bu da onları fibroblastlar ile tanınabilir bir şekilde benzer kılar. Bu fibroblast-benzeri morfoloji, MSC'lerin stromal özelliklerini ve doku onarımındaki rollerini anlamada önemli bir parametre olarak kabul edilir (Hematti, 2012).

Mezenkimal kök hücrelerin (MSC) karakterizasyonunda, fenotipik tanımlamaların yanında in vitro olarak osteojenik, kondrojenik ve adipogenik hatlara farklılaşabilme (trilineage differentiation) potansiyeli mutlaka test edilmelidir. Bu testler, MSC'lerin multipotentlik; farklı doku tiplerine dönüşme kapasitesi özelliğini doğrudan gösterir. Örneğin, insan kemik iliği kökenli MSC'ler ve iPSC kaynaklı MSC'ler üzerinde yapılan çalışmada, osteojenik ortamda kalsiyum birikimi (Alizarin Red S), adipogenik ortamda ise lipid damlacıkları (Oil Red O) ile belirginleşmiş; kondrojenik ortamda ise hücre dışı matriks ve kondrosit karakteristiklerinin qRT-PCR analizleriyle artışı gözlenmiştir (Sheyn ve ark., 2016; Roshanzamir ve ark., 2025).

Son dönemde yapılan tek hücre “multi-omic” analizler de, MSC'lerin genetik/epigenetik profillerinin farklı donörlerde değişebileceğini; dolayısıyla trilineage potansiyelin donöre bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymuştur (Chen ve ark., 2023). Bu durum, hücre kaynağı seçiminde ve klinik/deneysel uygulamalarda potansiyel varyabilitenin göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgular. Bu testlere ek olarak, üç boyutlu (3D) hidrojel veya iskelet (scaffold) kültür ortamlarında MSC'lerin farklılaşma kapasiteleri değerlendirilmekte; bu da in vivo ortamı daha iyi modelleyerek MSC potansiyelinin gerçekçi bir analizini sağlar (Li ve ark., 2021).

MSC'nin Doku Kaynakları

Kemik İliği Kaynaklı MSC (BM-MS)

Kemik iliği stromal hücreleri (BM-MSClcr dahil) histolojik olarak hematopoetik kök hücrelerin (HSC) yer aldığı nişin temel yapıtaşlarını oluşturur; bu hücreler hem mekanik iskelet sağlar hem de hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri aracılığıyla HSC kaderini düzenleyen zengin bir parakrin sinyal ağı sunar. Perivasküler stromal popölasyonlar (LepR⁺/CAR hücreleri gibi) ile endosteal/osteoblastik hücreler, farklı fonksiyonel nişler oluşturarak HSC'lerin quiescence, self-renewal ve proliferasyon dengelerini korur. Stromal hücreler ayrıca ekstraselüler matriks (kolajen, fibronectin vb.), kemokinler (örn. CXCL12) ve büyüme faktörleri salgılayarak hem HSC tutunmasını hem de göç/ mobilizasyon süreçlerini düzenler. Hastalık veya yaşlanma durumlarında stromal bileşenin genetik ve fonksiyonel değişimleri niş mimarisini bozarak hematopoetik disfonksiyona veya malign dönüşüme zemin hazırlayabilir; dolayısıyla kemik iliği stromasının histolojik ve moleküler yapısının anlaşılması hem temel hematopoetik biyoloji hem de klinik uygulamalar (ör. HSCT, kanser mikroçevresi) için kritik öneme sahiptir (Crippa ve ark., 2018; Woods ve ark., 2021; Comazzetto ve ark., 2021).

Kemik iliği mikroçevresi, hematopoetik kök hücreler (HSC) ile mezenkimal kök hücrelerin (MSC) karşılıklı etkileşim içinde bulunduğu dinamik bir niş yapısıdır (Pinho& Frenette, 2019; Morrison& Scadden, 2014). MSC'ler, endosteal ve vasküler nişlerde konumlanarak HSC'lerin kendini yenileme, proliferasyon ve farklılaşma süreçlerini düzenleyen parakrin ve hücre-hücre temasına dayalı sinyaller sağlar (Pinho& Frenette, 2019). Özellikle MSC kaynaklı CXCL12 ve SCF, HSC davranışının sürdürölmesi için kritik düzenleyici faktörlerdir (Baryawno ve ark., 2019). MSC-HSC etkileşimleri ayrıca ekstrasellüler matriks bileşenleri ve mekanik

sinyaller aracılığıyla niş bütünlüğünün korunmasına katkı sağlar (Morrison& Scadden, 2014). Bu çift yönlü iletişim, kemik iliğinin fizyolojik rejenerasyon kapasitesi ve hematopoietik denge için temel bir anahtar mekanizmadır.

Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler (BM-MSK), uzun yıllardır en iyi tanımlanmış ve klinik uygulamalarda en sık kullanılan MSK kaynağıdır. Bu hücreler, yüksek stromal destek kapasitesi, immünmodülatör etkileri ve çok yönlü farklılaşma özellikleri nedeniyle geniş bir terapötik potansiyele sahiptir (Kolf ve ark., 2007; Murphy ve ark., 2013). Klinik açıdan önemli avantajlarından biri, BM-MSK'lerin hematopoietik hücrelerle doğal olarak aynı mikroçevreyi paylaşması ve bu nedenle hematolojik hastalıklarda daha öngörülebilir bir biyolojik yanıt sağlamasıdır (Murphy ve ark., 2013). Bununla birlikte, kemik iliğinden MSK elde edilmesi invaziv bir prosedür gerektirir ve özellikle ileri yaş bireylerde MSK sayısı ve proliferasyon kapasitesinin belirgin şekilde azalması önemli bir dezavantajdır (Kolf ve ark., 2007; Squillaro ve ark., 2016). Ayrıca kültür genişletme sırasında hücresel yaşlanma eğilimi ve donör bağımlı varyasyonlar, klinik üretim süreçlerinde standardizasyonu zorlaştırmaktadır (Squillaro ve ark., 2016). Bu nedenle BM-MSK'ler halen klinik uygulamalarda güçlü bir seçenek olmakla birlikte, kaynak erişilebilirliği ve hücre kalitesi açısından diğer MSK kaynaklarıyla karşılaştırıldığında belirli sınırlılıklara sahiptir.

Yağ Dokusu Kaynaklı MSK (AD-MSK)

Adipoz doku, mezenkimal kök hücreler için en zengin ve erişilebilir kaynaklardan biri olup, stromal vasküler fraksiyon (SVF) bu dokudan elde edilen heterojen hücre popülasyonunu temsil eder. SVF; adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells (AD-MSK), perisitler, endotel progenitör hücreler, immün hücreler ve fibroblastik stromal hücreleri içeren kompleks bir hücresel bileşim

sunar (Zuk ve ark., 2001; Nguyen ve ark., 2016). Bu heterojen yapı, adipoz dokudan izole edilen hücrelerin rejeneratif kapasitesine katkıda bulunur ve özellikle vasküler destek, immünomodülasyon ve doku onarımı açısından belirgin avantaj sağlar (Nguyen ve ark., 2016). Adipoz dokunun yapısal özellikleri nedeniyle SVF, kemik iliğine kıyasla daha yüksek miktarda MSC içerir ve minimal invaziv liposuction teknikleriyle kolayca elde edilebilir (Zuk ve ark., 2001; Wang ve ark., 2025). Bu nedenle SVF, hem temel bilim araştırmalarında hem de klinik uygulamalarda giderek daha fazla kullanılan bir MSC kaynağı haline gelmiştir.

Vasküler sistem etrafındaki perivasküler hücreler özellikle perisitler ve adventisyel hücreler bir dizi dokuya dağılmış halde bulunur ve bunlar Mesenchymal Stem Cells (MSC) kökenini oluşturan “in situ” kök-öncül hücreleri temsil eder. Özellikle Adipose tissue (yağ dokusu) ve diğer insan organlarında yapılan incelemeler, perivasküler hücrelerin mikrodamar çevresinde CD146⁺, PDGFR β ⁺, NG2⁺; hematopoietik ve endotelial belirteç negatif karakteristik bir fenotipe sahip olduğunu göstermiştir. Bu hücreler, kültürde MSC yüzey antijenlerini (CD73, CD90, CD105 vb.) korur ve klonal düzeyde osteojenik, kondrojenik ve adipogenik farklılaşma kapasitesi gösterir (Crisan ve ark., 2008; James ve ark., 2012).

Perivasküler nişin avantajı, damar ağının “uygulama hattı” olmasıdır: bu sayede MSC kökenli perivasküler hücreler oksijen, besin ve büyüme-/sinyal moleküllerine kolay erişim sağlar; aynı zamanda damar duvarı ile matriks ve hücre-hücre temasları, niş homeostazı ve hücresel durgunluk (quiescence) ya da aktivasyon durumlarını düzenleyebilir. Bu yapı, hem doku onarımı hem de stabilite için ideal bir mikroçevre sunar (Crisan ve ark., 2012). Buna ek olarak, in vivo genetik izleme ve moleküler analiz çalışmaları, MSC ile perisit/adventisyel hücreler arasında biyolojik ilişkiyi desteklemektedir; bu da perivasküler hücrelerin yalnızca kültürde

MSC'ye dönüşen öncüller değil, aynı zamanda doğal niş içindeki gerçek kök hücre rezervuarı olabileceğini göstermektedir (Yianni& Sharpe, 2012; Feng ve ark., 2011). Bu nedenlerle, yağ doku başta olmak üzere tüm vasküler zengin dokulardaki perivasküler hücreler, MSC biyolojisi ve rejeneratif tıp uygulamaları için kritik öneme sahiptir.

Hücre izolasyonu ve kültür koşullarındaki farklılıklar, MSC davranışını ve deneysel sonuçların yorumlanmasını önemli ölçüde etkileyen kritik değişkenlerdir. Doku kaynağına, izolasyon tekniğine, enzimatik sindirim süresine ve kültür ortamının içeriğine bağlı olarak MSC'lerin proliferasyon kapasitesi, fenotipik profili ve diferansiyasyon potansiyeli belirgin şekilde değişebilmektedir. Bu nedenle çalışmalar arasında karşılaştırma yapılırken, kullanılan izolasyon protokollerinin ve kültür parametrelerinin ayrıntılı olarak tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Mevcut literatür, özellikle kültür pasaj sayısı, oksijen düzeyi, serum tipi ve plating yoğunluğu gibi teknik farklılıkların MSC'lerin immünomodülatör aktiviteleri ve rejeneratif özellikleri üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir (Pittenger ve ark., 2019; Phinney, 2012). Bu nedenle hücre kaynaklı yanılırları en aza indirmek için standardize edilmiş protokollerin kullanımı ve deneysel süreçlerin ayrıntılı raporlanması önerilmektedir (Bourin ve ark., 2013).

Göbek Kordonu ve Diğer Kaynaklar (UC-MSC, WJ-MSC, PL-MSC)

Göbek kordonu, Wharton jeli ve plasentadan izole edilen MSC'ler (UC-MSC, WJ-MSC, PL-MSC) fetal-perinatal kökenli olmaları nedeniyle olgun doku MSC'lerine göre daha "immature/primitive" bir niş tarafından desteklenir. Bu immatür niş; yüksek hyaluronan ve proteoglikan içeriği ile yumuşak, jel-benzeri bir ekstrasellüler matriks (ECM), nispeten düşük immünojenite (HLA-G ve immünomodülatör faktörlerin artışı), zengin büyüme

faktörü ve sitokin havuzu ile karakterizedir; bu ortam hücrelerin yüksek proliferatif kapasitesini, geniş farklılaşma potansiyelini ve güçlü parakrin aktiviteyi destekler (Chon ve ark., 2013; Papait ve ark., 2020). Ayrıca fetal-perinatal nişler genellikle düşük oksijen gerilimine (hipoksi benzeri koşullar) eğilimli olup bu da kök hücre “stemness” özelliklerini korumada rol oynar. Bu özellikler UC-/WJ-/PL-MSCLeri hem immün-tolerans sağlayan hem de rejeneratif uygulamalarda avantajlı kılan temel biyolojik zemini oluşturur; ancak nişin immatüritesi aynı zamanda farklı donör-bağımlılık ve klinik çeviri için standardizasyon ihtiyacını da beraberinde getirir (Papait ve ark., 2020; Drobiova ve ark., 2023).

Wharton jeli, göbek kordonunun gevşek bağ dokusunu oluşturan benzersiz bir jelatinöz ECM yapısıdır ve MSC’lerin biyolojik özelliklerini belirleyen temel bir mikroçevre sağlar. ECM; yüksek oranda hyaluronan, tip I–III kolajen, fibronektin, laminin ve çeşitli sülfatlanmış proteoglikanlar içerir; bu içerik hem mekanik koruma sağlar hem de MSC’lerin göç, proliferasyon ve farklılaşma süreçlerini düzenler (Sobolewski ve ark., 2005; El Omar ve ark., 2014). Wharton jeli ECM’i ayrıca düşük immün yanıt ile ilişkilendirilen HLA-G, TGF- β , IL-10 gibi immünomodülatör faktörleri barındırarak MSC’lerin immün baskılayıcı kapasitesini artırır (36). Bu zengin matriks yapısı, WJ-MSCLerin yüksek proliferatif potansiyeli, geniş parakrin aktivite profili ve düşük senesens oranı gibi avantajlı özelliklere katkıda bulunur. Bununla birlikte ECM içeriği donör, gebelik haftası ve işleme protokollerine göre değişiklik gösterebildiğinden, klinik uygulamalar için standartlaştırılmış izolasyon ve karakterizasyon kriterleri gereklidir (El Omar ve ark., 2014; Niknejad ve ark., 2014).

Göbek kordonu, Wharton jeli ve plasenta kökenli MSC’ler, doğum sonrası atık dokulardan elde edildikleri için erişim açısından benzersiz bir non-invaziv avantaj sunar. Bu dokuların toplanması anne veya yenidoğan için ek bir işlem gerektirmez ve etik açıdan

minimal risk oluşturur; bu durum erişilebilirliği artırdığı gibi, geniş bir donör havuzu sağlanmasına da olanak tanır (Can, A., & Karahuseyinoglu, 2007). Doğum sonrası elde edilen dokuların immunolojik olarak daha immatür hücre popölasyonları içermesi, MSC'lerin in vitro proliferasyon kapasitesini, genetik stabilitesini ve klinik uygulamalardaki güvenli profilini destekleyen önemli bir özelliktir (El Omar ve ark., 2014). Ayrıca, fetal kökenli MSC'lerin kültürde daha hızlı çoğalması, daha düşük yaşa bağlı değişkenlik göstermesi ve geniş ölçekli klinik üretim için uygun olması, bu kaynakların rejeneratif tıpta giderek daha fazla tercih edilmesine katkı sağlamaktadır (Taghizadeh ve ark., 2011).

Diğer Doku Kaynakları

Diş pulpası, sinoviyal membran ve amniyon zarı, mezenkimal kök hücreler için giderek daha fazla ilgi gören alternatif doku kaynaklarıdır. Diş pulpası, nöroektomezodermal kökeni nedeniyle yüksek proliferatif kapasiteye sahip, dentin rejenerasyonu ve nörolojik uygulamalarda umut vadeden MSC popölasyonları içerir (Gronthos ve ark., 2000). Sinoviyal membran kökenli MSC'ler, özellikle eklem kıkırdadığı onarımında dikkat çekmekte olup, kondroenez potansiyellerinin diğer MSC türlerine göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Sakaguchi ve ark., 2005). Amniyon zarı ise embriyonik karaktere daha yakın immatür hücre popölasyonları içermesi, immünmodölator kapasitesinin yüksek olması ve doğum sonrası atık doku niteliği sayesinde etik açıdan daha avantajlı bir kaynak sunmasıyla ön plana çıkmaktadır (Ilancheran ve ark., 2009). Bu alternatif doku kaynaklarının her biri, kendine özgü histolojik yapı, mikroçevre özellikleri ve fonksiyonel farklılıklarıyla klinik ve deneysel araştırmalar için önemli tamamlayıcı platformlar oluşturmaktadır.

MSC araştırmalarında son yıllarda öne çıkan önemli gelişmelerden biri, perinöral bölgeler ve vasküler adventisya

tabakasında bulunan yeni MSC-benzeri hücre popülasyonlarının tanımlanmasıdır. Perinöral nişte yer alan ve nöral kılıfla ilişkili bu hücreler, hem nörorejenerasyon hem de periferik sinir onarımı açısından dikkate değer bir rejeneratif potansiyele sahiptir; bu hücrelerin nöral krest kökenine yakın immünojenotipler sergilediği ve nörotrofik faktör üretiminde aktif olduğu gösterilmiştir (Jessen & Mirsky, 2016). Vasküler adventisya ise, özellikle perivasküler alanla ilişkili “vascular wall–derived stem cells” (VW-MSC) veya “adventitial stem cells” olarak tanımlanan hücre popülasyonlarıyla yeni bir MSC kaynağı olarak önem kazanmıştır. Bu hücrelerin CD34⁺/CD146⁻ fenotipiyle klasik perisitlerden ayrıldığı, yüksek migrasyon kapasitesine sahip olduğu ve damar onarımı, anjiyogenez ve doku tamirinde kritik rol oynadığı bildirilmektedir (Zengin ve ark., 2006; Corselli ve ark., 2010). Perinöral ve adventisyal MSC popülasyonlarının keşfi, MSC biyolojisinin yalnızca klasik stromal dokularla sınırlı olmadığını, aksine periferik sinir ve damar duvarı gibi özel histolojik bölgelerde işlevsel rol üstlenen, nişe özgü hücre topluluklarının da rejeneratif tıpta önemli bir kaynak olabileceğini ortaya koymaktadır.

MSC Nişinin Histolojik Özellikleri

Mezenkimal kök hücre (MSC) nişi, hücrelerin kaderini, proliferasyon kapasitesini ve farklılaşma yönelimini belirleyen üç boyutlu (3B) bir mikroçevreyi ifade eder. Bu niş; hücre–hücre temasları, hücre–ekstrasellüler matriks (ECM) etkileşimleri ve lokal biyokimyasal sinyallerin bütünleşik etkisiyle şekillenir. Niş içerisindeki ECM, kollajen, laminin ve fibronectin gibi yapısal proteinlerden oluşarak hücrelerin adezyon, mekanik gerilim algısı ve sinyal iletimini düzenler (Hynes, 2009). Aynı zamanda komşu stromal hücreler, perisitler ve immün hücreler tarafından üretilen parakrin faktörler, MSC davranışını ince bir denge içinde yönlendirir ve dokuya özgü fonksiyonların sürdürülmesini sağlar (Morrison & Spradling, 2008). Niş sadece pasif bir yapısal ortam değil; aksine,

dinamik olarak çevresel mekanik yükler, oksijen düzeyleri ve inflamatuvar uyaranlara yanıt veren kompleks bir düzenleyici platformdur (Scadden, 2006). Bu nedenle, MSC biyolojisinin anlaşılmasında nişin histolojik ve moleküler bileşenlerinin detaylı incelemesi kritik öneme sahiptir.

Ekstrasellüler matriks (ECM), MSC nişinin yapısal iskeletini oluşturarak hücre davranışının temel belirleyicilerinden biri haline gelir. Kolajen tip I ve IV, laminin, fibronektin ve proteoglikanlar gibi ECM bileşenleri; hücre tutunması, mekanik gerilime yanıt verme ve farklılaşma süreçlerini düzenleyen ana matriks elementleridir. Bu yapı yalnızca fiziksel destek sağlamakla kalmaz, aynı zamanda büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler için bir depo görevi görerek MSC'lerin proliferasyon, migrasyon ve kader belirleme süreçlerini yönlendiren biyokimyasal sinyaller üretir. Özellikle TGF- β , PDGF, Wnt ve FGF gibi sinyaller ECM içinde bağlanarak lokal konsantrasyon gradyanları oluşturur ve MSC'lerin dokuya özgü farklılaşmasını modüle eder (Theocharis et al., 2016; Bonnans et al., 2014; Humphrey et al., 2014).

Mezenkimal kök hücrelerin (MSC) perivasküler bölgede yerleşmesi, onların fizyolojik rolü ve doku yenilenmesine katılımı açısından kritik bir mikroçevre oluşturmaktadır. Birçok dokuda MSC'lerin, kapiller ve post-kapiller venülleri çevreleyen perisit benzeri hücre popülasyonlarından köken aldığı veya bu hücrelerle ortak fenotipik özellikler taşıdığı gösterilmiştir. Perisitler, PDGFR- β , NG2, CD146 ve α -SMA gibi belirteçleri ifade eden, damar stabilitesini ve endotelial bariyer bütünlüğünü düzenleyen hücrelerdir. Bu hücreler aynı zamanda lokal immün yanıtı düzenleyen, ECM sentezleyen ve hasar sonrası MSC benzeri progenitör fenotipe geçebilen dinamik bir yapıya sahiptir. Perivasküler niş, hem mekanik hem de biyokimyasal uyaranlar aracılığıyla MSC davranışını yönlendirir; özellikle PDGF-BB, VEGF ve Notch sinyallemesi, MSC'lerin aktivasyonu, migrasyonu

ve farklılaşma potansiyelinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Güncel kanıtlar, birçok dokudaki MSC popülasyonunun aslında perisit kökenli olabileceğini, dolayısıyla perivasküler alanın MSC biyolojisini anlamada temel bir platform sunduğunu göstermektedir (Crisan et al., 2008; Armulik et al., 2011; Birbrair et al., 2013).

Mezenkimal kök hücre (MSC) nişi, köken aldığı dokuya özgü biyomekanik, metabolik ve hücresel faktörlerin etkisiyle önemli farklılıklar gösterir. Kemik iliği MSC'leri, yüksek mineral içerikli sert bir matriks içinde yer alır ve osteoblastlar, hematopoietik hücreler, perisitler ve endosteal yüzey arasındaki dinamik etkileşimlerle düzenlenir; bu yapı özellikle Wnt, BMP ve Notch sinyal yollarının baskın olduğu bir mikroçevre yaratır. Yağ dokusu MSC'leri (AD-MSC) ise daha yumuşak, elastik ve lipid açısından zengin bir stromada bulunur; hipoksinin belirgin olduğu bu nişte HIF-1 α aracılı sinyalleme, hücrelerin metabolik adaptasyonlarını ve anjiyojenik faktör üretimini şekillendirir. Sinoviyal membran kaynaklı MSC'ler, eklem boşluğunda yüksek mekanik stres altında bulunan viskoelastik bir ortamda yerleşiktir ve özellikle hiyalüronik asit açısından zengin ECM, bu hücrelerin kondrojenik potansiyelini artıran benzersiz biyokimyasal sinyaller sağlar. Bu farklı mikroçevresel düzenekler, MSC'lerin proliferasyon kapasitesinden farklılaşma yönelimlerine kadar geniş bir biyolojik davranış örüntüsü oluşturarak dokuya özgü fonksiyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunur (Sacchetti et al., 2016; Linero & Chaparro, 2014).

MSC Niş-Davranış Etkileşimi

Mezenkimal kök hücrelerin (MSC) doku içinde sergilediği davranış ve farklılaşma kapasitesi, bulundukları niş tarafından büyük ölçüde belirlenmektedir. Bu mikroskobik çevre, hücre kaderini kontrol eden çeşitli sinyal yolları aracılığıyla MSC'lerin proliferasyon, farklılaşma ve öz-yenileme süreçlerini dinamik olarak regüle eder. Notch sinyalleşmesi, hücreler arası temas gerektiren

yapısı nedeniyle özellikle MSC proliferasyonu ve osteokondrogenik farklılaşma dengesi üzerinde kritik rol oynamaktadır (Zanotti & Canalis, 2016). Wnt/ β -katenin yolu ise MSC'lerin kaderini belirleyen en güçlü düzenleyici mekanizmalardan biri olup, osteoblast yönelimini desteklerken adipogenez üzerinde baskılayıcı etki göstermektedir (Nusse & Clevers, 2017). Buna karşılık TGF- β /Smad sinyalleşmesi, MSC davranışını bağlam-bağımlı bir biçimde etkileyerek kondrogenez ve fibrotik yanıt süreçlerinde önemli kontrol noktaları oluşturur (Morikawa et al., 2016). Bu üç yolak arasındaki karşılıklı etkileşim, MSC'lerin farklı doku nişlerinde sergilediği heterojen biyolojik yanıtların temelini oluşturmaktadır.

Hipoksik mikroçevre, mezenkimal kök hücrelerin (MSC) doğal nişlerinde sık karşılaşılan bir durum olup hücre davranışını derin şekilde etkileyen temel bir düzenleyici faktördür. Düşük oksijen gerilimi, MSC'lerde proliferasyonu artırırken diferansiasyon sürecini doku tipine göre yeniden şekillendirir ve aynı zamanda hücre yaşlanmayı geciktirir. Bu etkilerin merkezinde hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α) yer alır; HIF-1 α , metabolik adaptasyonu yöneterek MSC'lerin glikolitik profile kaymasını, stres toleransının artmasını ve niş içinde daha uzun süre canlı kalmasını sağlar (Mohyeldin et al., 2010). Ayrıca hipoksi, MSC'lerin parakrin faktör sekresyonunu belirgin şekilde güçlendirerek anjiyojenik, immünmodülatör ve doku onarıcı fonksiyonlarını artırmaktadır (Hu et al., 2016). Fizyolojik hipoksi koşullarının in vitro kültür sistemlerinde taklit edilmesi, MSC'lerin fonksiyonel kapasitesini koruyarak klinik uygulamalar için daha etkili hücre popülasyonları elde edilmesini mümkün kılmaktadır (Estrada et al., 2012). Bu nedenle oksijen gerilimi, MSC niş biyolojisinin hem temel mekanizmasını hem de translasyonel uygulamalarını şekillendiren kritik bir parametredir.

Mezankimal kök hücre kaynaklı ekstrasellüler veziküller (MSC-EV'ler) ve MSC'lerden salınan parakrin faktörler (sitokinler,

büyüme faktörleri, mRNA/miRNA içeriği vs.), MSC'lerin doku onarımı, immünomodülasyon ve rejeneratif etkilerinin büyük kısmını oluşturur. EV'ler, hücreler arası iletişim aracı olarak uzak dokulara ulaşarak hedef hücrelerin hayatta kalması, proliferasyonu, anjiyogenez ve inflamasyonun modülasyonu üzerinde etkili olurlar (Tang vd., 2022). Özellikle EV-temelli tedaviler, hücre tersiyeli riskler (örneğin hücre transplantasyonunun immun uyumsuzluğu, tümör oluşumu ihtimali) olmadan "hücresiz" rejeneratif stratejiler sunar; bu durum MSC-temelli terapilerde parakrin mekanizmaların önemini artırır (Zeng & Xie, 2022; Sun vd., 2022).

Geleneksel 2D monolayer kültür, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini, mekanik gerilimi ve 3B doku mimarisini yansıtmada yetersiz kaldığından, 3-boyutlu (3D) kültür sistemleri ve biyomateryal iskeleler, MSC'lerin niş benzeri bir mikroçevrede yaşamalarını sağlamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Örneğin, insan MSC'lerinin aljinat-hiyaluronik asit temelli hidrojellerde 3D kapsülleme ile kültürlenmesi, hücre canlılığını ve çoğalmasını desteklerken; kök-hücre "stemness" gen ekspresyonunun (OCT4, NANOG, SOX2 gibi) ve telomer aktivitesinin korunmasına olanak tanımıştır (Pangjantuk, et al., 2024). Başka bir çalışmada ise, kollajen/hidroksiapatit (Col/HA) iskelet içinde stromal-hücre kaynaklı ECM oluşturularak MSC'lerin proliferasyonunun arttığı ve osteojenik farklılaşma kapasitelerinin daha iyi korunduğu gösterilmiştir (Antebi, et al., 2015). 3D kültür, hem hücre-matriks hem de hücre-hücre etkileşimlerini yeniden kurduğu için MSC'lerin in vivo benzeri davranışlar sergilemesini kolaylaştırıyor; bu da doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamalarında daha gerçekçi bir hücre kaynağı modeli sunuyor.

Sonuç ve Değerlendirme

MSC'lerin hangi dokudan izole edildiği ve bu hücrelerin ait olduğu nişin histolojik özellikleri, klinik uygulamaların etkinliği,

güvenliği ve tekrarlanabilirliği üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Farklı doku kaynakları (kemik iliği, adipöz doku, göbek kordonu, plasenta, diş pulpası vb.) hücrel fenotip, parakrin profil, proliferatif kapasite ve immünmodülatör etkinlik bakımından belirgin farklılıklar gösterir; bu farklılıklar tedavi yanıtını ve istenmeyen etkiler riskini değiştirebilir (García-Bernal et al., 2021; Liu et al., 2023). Ayrıca nişin ECM bileşimi, oksijen gerilimi ve perivasküler ilişkiler gibi mikroçevresel faktörler hücrelerin “potency” ve uzun dönem fonksiyonunu belirler; dolayısıyla niş özelliklerinin anlaşılması hücrel ürün seçimi, pre-conditioning stratejileri ve üretim-standardizasyonunda kritik öneme sahiptir (Zhou et al., 2021). Son yıllarda yapılan karşılaştırmalı meta-analizler, doku kaynağına göre klinik etkinlikte farklılıklar olabileceğini ve özellikle umbilikal kord/plasenta kaynaklı MSC’lerin bazı endikasyonlarda (ör. kardiyak fonksiyon, inflamatuvar hastalıklar) avantaj sağlayabileceğini göstermektedir; bu nedenle doku-özgü biyobelirteçlerin ve niş-profiling çalışmalarının klinik çeviri için zorunlu olduğu vurgulanmaktadır (Safwan et al., 2024). Özetle, doku kaynağı ve niş çalışmaları sadece hücrel terapi seçimini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda üretim standartları, hasta-seçimi ve düzenleyici kabul süreçlerini de şekillendirir.

Histolojik yöntemler, MSC’lerin doğal nişlerindeki konumlanışını, hücre–matriks ilişkilerini, perivasküler yerleşimini ve komşu hücre tipleriyle kurdukları fiziksel temasları doğrudan ortaya koyarak MSC biyolojisinin anlaşılmasında vazgeçilmez bir rol oynar. Doku dilimlerinde yapılan immünohistokimyasal boyamalar ve morfolojik analizler; nişin ECM bileşimini, adezyon moleküllerinin dağılımını ve niş-özgü hücrel organizasyonu (ör. perisit–MSC etkileşimleri, endotel–stromal ilişkiler) saptamak için en güvenilir yöntemlerdir. Bu histolojik veriler, MSC kaynakları arasındaki heterojenitenin mekânsal temsillerini sağlar, prelinik çalışmalarda hücre tutulumunu ve doku entegrasyonunu doğrular ve

hücresel ürünlerin kalite kontrolünde (ör. enjekte edilen hücrelerin hedef dokuya lokalizasyonu, fibrozis/anksiyöz reaksiyonların değerlendirilmesi) kritik bir temel sunar (García-Bernal et al., 2021; Sagaradze et al., 2020; Woods & Guezguez, 2021).

Mesenchimal kök hücre (MSC) araştırmalarında en kritik sorunlardan biri, hücresel heterojenlik ve çalışma protokollerindeki standardizasyon eksikliğidir. Farklı doku kaynakları, izolasyon prosedürleri, kültür ortamları ve geçiş sayıları MSC'lerin proliferasyon, immunofenotip ve fonksiyonel kapasitesinde belirgin değişkenliklere yol açmakta; bu da çalışmalar arasındaki karşılaştırılabilirliği azaltmaktadır (Sensebé et al., 2011). Klinik uygulama tarafında ise, MSC'lerin üretim süreçlerinde kalite kontrol, karakterizasyon ve fonksiyonel testlerin standartlaştırılmasına yönelik gereklilikler özellikle vurgulanmaktadır (Galipeau & Sensebé, 2018). Ayrıca, preklinik ve klinik MSC çalışmalarına yönelik düzenleyici çerçevelerin hâlen tam olarak netleşmemiş olması ve üretim süreçlerinin ülkeden ülkeye farklılık göstermesi, terapötik MSC uygulamalarının gelişimini yavaşlatan önemli boşluklardan biridir (Levy et al., 2020). Bu nedenle, MSC biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve terapötik güvenilirliğinin sağlanması için uluslararası düzeyde standardizasyon çalışmaları öncelik taşımaktadır.

Kaynakça

Antebi, B., Zhang, Z., Wang, Y., Lu, Z., Chen, X. D., & Ling, J. (2015). Stromal-cell-derived extracellular matrix promotes the proliferation and retains the osteogenic differentiation capacity of mesenchymal stem cells on three-dimensional scaffolds. *Tissue Engineering. Part C, Methods*, 21(2), 171–181.

Armulik, A., Genové, G., & Betsholtz, C. (2011). Pericytes: Developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Developmental Cell*, 21(2), 193–215.

Baryawno, N., Przybylski, D., Kowalczyk, M. S., Kfoury, Y., Severe, N., Gustafsson, K., Kokkaliaris, K. D., Mercier, F., Tabaka, M., Hofree, M., Dionne, D., Papazian, A., Lee, D., Ashenberg, O., Subramanian, A., Vaishnav, E. D., Rozenblatt-Rosen, O., Regev, A., & Scadden, D. T. (2019). A cellular taxonomy of the bone marrow stroma in homeostasis and leukemia. *Cell*, 177(7), 1915–1932.e16.

Birbrair, A., Zhang, T., Files, D. C., Mannava, S., Smith, T., Wang, Z.-M., Messi, M. L., Mintz, A., & Delbono, O. (2013). Role of pericytes in skeletal muscle regeneration and fat accumulation. *Stem Cells and Development*, 22(16), 2298–2314.

Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodeling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(12), 786–801.

Bourin, P., Bunnell, B. A., Casteilla, L., Dominici, M., Katz, A. J., March, K. L., Redl, H., Rubin, J. P., Yoshimura, K., & Gimble, J. M.

(2013). Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*, 15(6), 641–648.

Can, A., & Karahuseyinoglu, S. (2007). Human umbilical cord stroma with regard to the source of fetus-derived stem cells. *Stem Cells*, 25(11), 2886–2895.

Chen, D., Liu, S., Chu, X., Reiter, J., Gao, H., McGuire, P., Yu, X., Xuei, X., Liu, Y., Wan, J., & Liu, Y. (2023). Osteogenic differentiation potential of mesenchymal stem cells using single cell multiomic analysis. *Genes*, 14(10), 1871.

Chon, B. H., Lee, E. J., Jing, L., Setton, L. A., & Chen, J. (2013). Human umbilical cord mesenchymal stromal cells exhibit immature nucleus pulposus cell phenotype in a laminin-rich pseudo-three-dimensional culture system. *Stem Cell Research & Therapy*, 4(5), 120.

Comazzetto, S., Shen, B., Köhler, A., & Morrison, S. J. (2021). Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Developmental Cell*, 56(6), 1–16.

Corselli, M., Chen, C. W., Crisan, M., Lazzari, L., & Péault, B. (2010). Perivascular ancestors of adult multipotent stem cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(6), 1104–1109.

Crippa, S., Bernuzzi, F., Galantini, L., Gregori, M., Magni, P., & Saredi, S. (2018). Mesenchymal stromal cells: Role in the bone marrow niche and therapeutic perspectives. *Frontiers in Immunology*, 9, 2399.

Crisan, M., Corselli, M., Chen, W. C., & Péault, B. (2012). Perivascular cells for regenerative medicine. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(12), 2851–2860.

Crisan, M., Yap, S., Casteilla, L., Chen, C. W., Corselli, M., Park, T. S., Andriolo, G., Sun, B., Zheng, B., Zhang, L., Norotte, C., Teng, P.-N., Traas, J., Schugar, R., Deasy, B. M., Badylak, S., Buhring, H.-J., Giacobino, J.-P., Lazzari, L., ... Péault, B. (2008). A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*, 3(3), 301–313.

Crisan, M., Yap, S., Casteilla, L., Chen, C.-W., Corselli, M., Park, T. S., Andriolo, G., Sun, B., Zheng, B., Zhang, L., Norotte, C., Teng, P.-N., Traas, J., Schugar, R., Deasy, B. M., Badylak, S., Buhring, H.-J., Giacobino, J.-P., Lazzari, L., ... Péault, B. (2008). A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*, 3(3), 301–313.

Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R., Keating, A., Prockop, D., & Horwitz, E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315–317.

Drobiova, H., Sindhu, S., Ahmad, R., Haddad, D., Al-Mulla, F., & Al Madhoun, A. (2023). Wharton's jelly mesenchymal stem cells: A concise review of their secretome and prospective clinical applications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1211217.

El Omar, R., Beroud, J., Stoltz, J. F., Menu, P., Velot, É., & Decot, V. (2014). Umbilical cord mesenchymal stem cells: Morphology and functionality. *Journal of Stem Cells & Regenerative Medicine*, 10(2), 67–78.

Estrada, J. C., Albo, C., Benguría, A., Dopazo, A., López-Romero, P., Carrera-Quintanar, L., Roche, E., Clemente, E. P., Enríquez, J. A., Bernad, A., & Samper, E. (2012). Culture of human mesenchymal stem cells at low oxygen tension improves growth and genetic stability by activating glycolysis. *Cell Death and Differentiation*, 19(5), 743–755.

Feng, J., Mantesso, A., De Bari, C., Nishiyama, A., & Sharpe, P. T. (2011). Dual origin of mesenchymal stem cells contributing to organ growth and repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(16), 6503–6508.

Friedenstein, A. J., Chailakhjan, R. K., & Lalykina, K. S. (1970). The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell & Tissue Kinetics*, 3(4), 393–403.

Galipeau, J., & Sensebé, L. (2018). Mesenchymal stromal cells: Clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*, 22(6), 824–833.

García-Bernal, D., García-Arranz, M., Yáñez, R. M., Hervás-Salcedo, R., Cortés, A., Fernández-García, M., Hernando-Rodríguez, M., Quintana-Bustamante, Ó., Bueren, J. A., García-Olmo, D., Moraleda, J. M., Segovia, J. C., & Zapata, A. G. (2021). The current status of mesenchymal stromal cells: Controversies, unresolved issues and some promising solutions to improve their therapeutic efficacy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 650664.

Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(25), 13625–13630.

Hematti, P. (2012). Mesenchymal stromal cells and fibroblasts: a case of mistaken identity? *Cytotherapy*, 14(5), 516–521.

Hu, X., Yu, S. P., Fraser, J. L., Lu, Z., Ogle, M. E., Wang, J. A., & Wei, L. (2008). Transplantation of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells improves infarcted heart function via enhanced survival of implanted cells and angiogenesis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135(4), 799–808.

Humphrey, J. D., Dufresne, E. R., & Schwartz, M. A. (2014). Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(12), 802–812.

Hynes, R. O. (2009). The extracellular matrix: Not just pretty fibrils. *Science*, 326(5957), 1216–1219.

Ilancheran, S., Moodley, Y., & Manuelpillai, U. (2009). Human fetal membranes: A source of stem cells for tissue regeneration and repair? *Placenta*, 30(1), 2–10.

James, A. W., Zara, J. N., Zhang, X., Askarinam, A., Goyal, R., Chiang, M., Yuan, W., Chang, L., Corselli, M., Shen, J., Pang, S., Stoker, D., Wu, B., Ting, K., Peault, B., & Soo, C. (2012). Perivascular stem cells: A prospectively purified mesenchymal stem cell population for bone tissue engineering. *Stem Cells Translational Medicine*, 1(6), 510–519.

Jessen, K. R., & Mirsky, R. (2016). The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *The Journal of Physiology*, 594(13), 3521–3531.

Kolf, C. M., Cho, E., & Tuan, R. S. (2007). Mesenchymal stromal cells. *Biology of adult mesenchymal stem cells: Regulation of niche, self-renewal and differentiation*. *Arthritis Research & Therapy*, 9(1), 204.

Krampera, M., Glennie, S., Dyson, J., Scott, D., Laylor, R., Simpson, E., & Dazzi, F. (2003). Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood*, 101(9), 3722–3729.

Levy, O., Kuai, R., Siren, E. M. J., Bhare, D., Milton, Y., Nissar, N., ... & Karp, J. M. (2020). Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Science Advances*, 6(30), eaba6884.

Li, H., Nawaz, H. A., Masieri, F. F., D'Amora, U., Arrigoni, C., Candrian, C., & Banfi, A. (2021). Osteogenic potential of mesenchymal stem cells from adipose tissue, bone marrow and hair follicle outer root sheath in a 3D crosslinked gelatin-based hydrogel. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5404.

Linero, I., & Chaparro, O. (2014). Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue in bone regeneration. *PLOS ONE*, 9(9), e107001.

Liu, J., Gao, J., Liang, Z., Gao, C., Wang, Q., Wu, Z., & Wu, M. (2022). Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 463.

Liu, P., An, Y., Zhu, T., Tang, S., Huang, X., Li, S., Fu, F., Chen, J., & Xuan, K. (2023). Mesenchymal stem cells: Emerging concepts and recent advances in their roles in organismal homeostasis and therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1131218.

Mohyeldin, A., Garzón-Muvdi, T., & Quiñones-Hinojosa, A. (2010). Oxygen in stem cell biology: A critical component of the stem cell niche. *Cell Stem Cell*, 7(2), 150–161.

Morikawa, M., Derynck, R., & Miyazono, K. (2016). TGF- β and the TGF- β family: Context-dependent roles in cell and tissue

physiology. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 8(5), a021873.

Morrison, S. J., & Scadden, D. T. (2014). The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*, 505(7483), 327–334.

Morrison, S. J., & Spradling, A. C. (2008). Stem cells and niches: Mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell*, 132(4), 598–611.

Murphy, M. B., Moncivais, K., & Caplan, A. I. (2013). Mesenchymal stem cells: Environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Experimental & Molecular Medicine*, 45(11), e54.

Nguyen, A., Guo, J., Banyard, D. A., Fadavi, D., Toranto, J. D., Wirth, G. A., Paydar, K. Z., Evans, G. R., & Widgerow, A. D. (2016). Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 69(2), 170–179.

Niknejad, H., Peirovi, H., Jorjani, M., Ahmadiani, A., Ghanavi, J., & Seifalian, A. M. (2008). Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *European Cells & Materials*, 15, 88–99.

Nusse, R., & Clevers, H. (2017). Wnt/ β -Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 169(6), 985–999.

Pangjantuk, A., Kaokaen, P., Kunhorm, P., Chaicharoenaudomrung, N., & Noisa, P. (2024). 3D culture of alginate-hyaluronic acid hydrogel supports the stemness of human mesenchymal stem cells. *Scientific Reports*, 14(1), 4436.

Papait, A., Vertua, E., Magatti, M., Ceccariglia, S., De Munari, S., Silini, A. R., Del Fante, C., Cargnoni, A., & Parolini, O. (2020). Mesenchymal stromal cells from fetal and maternal placenta possess

key similarities and differences: Potential implications for their applications in regenerative medicine. *Cells*, 9(1), 127.

Phinney, D. G. (2012). Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells: Implications for cell therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113(9), 2806–2812.

Pinho, S., & Frenette, P. S. (2019). Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(5), 303–320.

Pittenger, M. F., Discher, D. E., Péault, B. M., Phinney, D. G., Hare, J. M., & Caplan, A. I. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: Cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine*, 4, 22.

Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., Moorman, M. A., Simonetti, D. W., Craig, S., & Marshak, D. R. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284(5411), 143–147.

Roshanzamir, N., Nooshabadi, V. T., Aghajani, J., Behzadi, B., Malekshahi, Z. V., Asefnejad, A., & Negahdari, B. (2025). Hydroxyapatite scaffolds with mesenchymal stem cell-conditioned medium enhance bone regeneration: Comprehensive in vitro and in vivo validation. *Experimental and Clinical Transplantation*, 23(7), 479–487.

Sacchetti, B., Funari, A., Remoli, C., Giannicola, G., Kogler, G., Liedtke, S., Cossu, G., Serafini, M., Sampaolesi, M., Tagliafico, E., Tenedini, E., Saggio, I., Robey, P. G., Riminucci, M., & Bianco, P. (2016). No identical "Mesenchymal Stem Cells" at different times and sites: Human committed progenitors of distinct origin and differentiation potential are incorporated as adventitial cells in microvessels. *Stem Cell Reports*, 6(6), 897–913.

Safwan, M., Bourgleh, M. S., Aldoush, M., & Haider, K. H. (2024). Tissue-source effect on mesenchymal stem cells as living biodrugs for heart failure: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Cardiology*, 16(8), 469–483.

Sagaradze, G. D., Basalova, N. A., Efimenko, A. Y., & Tkachuk, V. A. (2020). Mesenchymal stromal cells as critical contributors to tissue regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 576176.

Sakaguchi, Y., Sekiya, I., Yagishita, K., & Muneta, T. (2005). Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: Superiority of synovium as a cell source. *Arthritis & Rheumatism*, 52(8), 2521–2529.

Samsonraj, R. M., Raghunath, M., Nurcombe, V., Hui, J. H., van Wijnen, A. J., & Cool, S. M. (2017). Concise review: Multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(12), 2173–2185.

Scadden, D. T. (2006). The stem-cell niche as an entity of action. *Nature*, 441(7097), 1075–1079.

Sensebé, L., Bourin, P., & Tarte, K. (2011). Good manufacturing practices production of mesenchymal stem/stromal cells. *Human Gene Therapy*, 22(1), 19–26.

Sheyn, D., Ben-David, S., Shapiro, G., De Mel, S., Bez, M., Ornelas, L., Sahabian, A., Sareen, D., Da, X., Pelled, G., Tawackoli, W., Liu, Z., Gazit, D., & Gazit, Z. (2016). Human induced pluripotent stem cells differentiate into functional mesenchymal stem cells and repair bone defects. *Stem Cells Translational Medicine*, 5(11), 1447–1460.

Sobolewski, K., Małkowski, A., Bańkowski, E., & Jaworski, S. (2005). Wharton's jelly as a reservoir of peptide growth factors. *Placenta*, 26(10), 747–752.

Squillaro, T., Peluso, G., & Galderisi, U. (2016). Clinical trials with mesenchymal stem cells: An update. *Cell Transplantation*, 25(5), 829–848.

Sun, F., Sun, Y., Wu, F., Xu, W., & Qian, H. (2022). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A potential therapy for diabetes mellitus and diabetic complications. *Pharmaceutics*, 14(10), 2208.

Taghizadeh, R. R., Cetrulo, K. J., & Cetrulo, C. L. (2011). Wharton's Jelly stem cells: Future clinical applications. *Placenta*, 32(Suppl 4), S311–S315.

Tang, Y., Wu, P., Li, L., Xu, W., & Jiang, J. (2022). Mesenchymal stem cells and their small extracellular vesicles as crucial immunological efficacy for hepatic diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 880523.

Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C., & Karamanos, N. K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 97, 4–27.

Wang, L., Jiang, X., Zhao, F., Duan, P., Li, Z., & Luo, Y. (2025). A review of adipose-derived mesenchymal stem cells' impacts and challenges: Metabolic regulation, tumor modulation, immunomodulation, regenerative medicine and genetic engineering therapies. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1606847.

Woods, K., & Guezguez, B. (2021). Dynamic changes of the bone marrow niche: Mesenchymal stromal cells and their progeny during aging and leukemia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 714716.

Yianni, V., & Sharpe, P. T. (2019). Perivascular-derived mesenchymal stem cells. *Journal of Dental Research*, 98(10), 1066–1072.

Zanotti, S., & Canalis, E. (2016). Notch signaling and the skeleton. *Endocrine Reviews*, 37(3), 223–253.

Zeng, Z.-L., & Xie, H. (2022). Mesenchymal stem cell–derived extracellular vesicles: A possible therapeutic strategy for orthopaedic diseases. *Biomaterials and Translational*, 3(3), 175–187.

Zengin, E., Chalajour, F., Gehling, U. M., Ito, W. D., Treede, H., Lauke, H., Weil, J., Reichenspurner, H., Kilic, N., & Ergün, S. (2006). Vascular wall resident progenitor cells: A source for postnatal vasculogenesis. *Development*, 133(8), 1543–1551.

Zhou, T., Yuan, Z., & Wang, H. (2021). Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *Journal of Hematology & Oncology*, 14, 145.

Zuk, P. A., Zhu, M., Mizuno, H., Huang, J., Futrell, J. W., Katz, A. J., Benhaim, P., Lorenz, H. P., & Hedrick, M. H. (2001). Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Engineering*, 7(2), 211–228.

BÖLÜM 4

KANATLILARDA VE İNSANLARDA BÖBREĞİN YAPISI

1. YAZAR ADI-(ALİ OSMAN KESKİN)¹

2. YAZAR ADI-(MUZAFFER AYDIN KETANİ)²

Giriş

Böbreğin Embriyolojisi

İnsanlarda gelişimin 4. haftadan itibaren böbreğin embriyolojik gelişimi başlamaktadır. Gelişim aşamasında üç tip sistem görülmektedir. İlk oluşacak olan böbrek sistemi pronefrozdur. Pronefroz'lar özellik bakımından embriyonun boyun bölgesinde ve az miktarda hücrelerin bulunduğu tübüler yapıdadır. Pronefrik kanallar, kaudal'den kloaka'ya kadar uzanıp açılmaktadır, kısa süre içerisinde dejenerasyona uğrar, pronefrik kanalın büyük bir bölümü bu dejenerasyon sonrası daha sonra

¹Yüksek lisans öğrencisi, Dicle Üniversitesi,Veterinerlik Fakültesi Histoloji Embriyoloji, Orcid: 0000-0002-0371-9366

²Prof. Dr, Dicle Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Histoloji Embriyoloji, Orcid: 0000-0002-1546-9747

oluşacak olan böbrek sisteminin diğer kısmı olan mezonefroz'ların gelişmesine olanak sağlar. Gelişiminin olduğu dördüncü haftanın sonuna doğru oluşan mezonefroz'lar gelişimi tamamlamış ve kalıcı böbreklerin oluşumuna kadar ara böbrek olarak çalışmaktadır. Mezonefrik böbrekler oluşum olarak glomerüller ve tubülerden meydana gelmektedir. Tubüller, pronefrik kanaldan kökenini almış olan mezonefrik kanala ve oradan da kloaka'ya açılır. Mezonefroz'lar embriyo gelişiminin üçüncü ayının sonunda dejenerasyona uğrar, bu dejenerasyon sonunda mezonefrik tubüller erkeklerin testisinde bulunan ductuli efferentis testis'lerine dönüşür.¹ Üçüncü tip böbrek sisteminin oluşumu mezonefroz'lardan sonra oluşan metanefroz'dur. Gelişiminin beşinci haftasından sonra gelişmeye başlayan metanefroz'ların işlevsel hale gelmesi dört hafta sonra olur. Köken olarak kalıcı böbrekler üreterik tomurcuk (Metanefrik divertikül), metanefrojenik blastem (Mezenkimin metanefrik kitlesi)'den alır. Metanefrik divertikül uzayarak metanefrojenik blastem'in içerisine kadar yerleşir. Ureter'in oluşumu metanefrik divertikül'ün ön sap kısmından, mezonefroz'un toplayıcı tubülleri ise baş kısmından oluşur. Oluşan toplayıcı tubüllerin ilk dört tanesi genişleyip birleşerek kaliks majör'lerini, sonra oluşan dört toplayıcı tubüler de kaliks minör'lerini oluşturur. Metanefrik veziküllerin oluşması mezenkimal hücre guruplarını uyaran toplayıcı tubülün son kısmıdır. Metanefrik veziküller uzayarak metanefrik

Böbrek Çeşitleri

Embriyonal dönemde gelişen böbrekler birbirinden farklı lopçuklar halinde oluşmakta (Rentikuluslar böbrek piramitleri). Doğumdan kısa bir süre sonra lopçuklar gelişimlerini tamamlayarak şekillenirler. Gelişimini tamamlayan böbrekler farklı yapılarda görünürler

- **Tek papillalı dış yüzü düz böbrek (unilobar);** Küçük geniş getirenler, tek tırnaklılar ve etçillerde görülen böbrek tipidir. Böbrek piramitleri bölümlerinin hepsinde (Korteks ve medulla) birbirleri ile kaynaşmış şeklindedir.
- **Çok papillalı dış yüzeyi yarıklı (multilobar);** Tek papillalıların aksine böbrek piramitleri gruplar halinde birbirleri ile kaynaşmıştır. Medulla korteks arasında kaynaşma olmaz büyük geniş getirenlerde görülür.
- **Çok papillalı dış yüzeyi düz (multilobar);** Papillaların birleşmesi gruplar halinde ve korteks'te gerçekleşir, medulla'da meydana gelmez insan ve domuzda görülür.²

Kanatlılarda Böbrek

Kanatlılarda böbrekler os lumbosakrale'nin içine sağlı ve sollu yerleşmektedir. Yapısal olarak metanefroz olup memelilerden farklı olarak sürüngenlerin böbrek yapısına benzemektedir. Renal portal sisteme sahip olması kanatlılarda önemli bir özelliktir³

Şekil 2 kanatlılarda boşaltım sistemi



Kaynak Prof. Dr. Hakan ÖZTURK PowerPoint Sunusu

Kanatlılarda iki adet böbrek, yapısal olarak lobçuklardan oluşur. Bu lobçuklar korteks ve medula bölümlerine ayrılır. Renal pelvis bulunmaz, onun yerini böbreğin ventral tarafına doğru ureter uzanır, her bir böbrek geniş bir kortikal doku alanı ve küçük bir meduller doku konisinden meydana gelen bir lobülü drene eden toplama kanallarına dallanır. Her iki nefron tipini de içeren kortikal dokudur. Henle kulpları, toplayıcı kanalları ve vasa rekta kapiller ağı meduller

koni içerisinde bulunur.⁴ Korteks'i medulla'dan ayıran ince bir bağ doku bulunur. Korteks; korpuskulum reni, bağ doku, çeşitli damarlar ve lenfoid odaklar bulunmakta iken medulla'da ise; ince ve kalın bölümlerinde Medulla halkaları, medullar duktus, kollektivuslar, bağ doku, kan damarları ve ureter'in çeşitli kolları bulunmaktadır⁵. Kuşlarda idrar kesesi bulunmamasından dolayı memelilerdeki gibi son ürün olarak üre değil ürik asit salgırlar. Sürüngenlerde olduğu gibi ürikoteliktir, azotlu atıkların %60'ını kirece benzer üratlar şeklinde atarlar⁴. Üre bir yan ürünü olarak böbrekte ve az bir oranda karaciğerde detoksifikasyon sonucu oluşur. Üratların vücuttan atılımı az miktarda su gerektirdiği için, kuşlar için asıl avantajı, yumurta içinde gelişmekte olan embriyonun çözünmeyen bir atık ürün üretebilmesi ve su fraksiyonunu yeniden emilmek üzere serbest bırakmasıdır⁴. Kranial, orta ve kaudal olmak üzere üç loba sahip olan böbreklerde lobüllerde bulunan nefronlar onları saran toplayıcı kanallara açılmaktadır. Böbreğin en küçük birimi olan nefronlar; Henle kulpu renal tubul, glomerulus ve peritubuler kapiller'den oluşur⁶. Kuşlar ve sürüngenlerde embriyo gelişimi yumurta içinde olduğundan, son ürün olarak üre yerine yumurtada depolayabilmek için bu canlılar özellikle ürik asit salgırlar. Sürüngenlerde olduğu gibi kuşlar da ürikoteliktir, azotlu atıklarının %60'ını kireçli beyaz üratlar şeklinde atılır. Üre sadece böbrekte ve düşük bir oranda karaciğerde detoksifikasyonun bir yan ürünü

olarak meydana gelir. Üratların vücuttan atmak için su ihtiyacı daha azdır. Karaciğerde sentezlenen ürik asit, glomerüler filtrasyonla (%10) ama esas olarak tübüler sekresyonla (%90) böbrekler yolu ile atılır.⁴

Kanatlılarda Nefron

Kanatlılarda İki tip nefron bulunmaktadır sürüngen tipi ve memeli tipi, sürüngen tipi nefron'larda küçük ve tamamı korteks'ten oluştuğundan Henle kulpu yoktur. Filtrasyon hızı düşük olduğunda tuz yüklemelerinde kapanır, bundan dolayı ozmotik ayarlamalarda su tasarrufu sağlanır idrar konsantrasyonu maksimize edilir. Memeli tipi nefron'larda ise tübüler korteks'te, Henle kulpu medullar konide bulunmaktadır. İdrarı konsantre etmeye sahiptir, filtrasyon hızı daima aktif ve hızlıdır⁶

Medulla Tipi Nefron;

- Böbrek Cisimciği (Korpuskulum Renis, Malpighi Cisimciği): Korteks'te bulunan böbrek cisimciği sürüngen tipi nefrona göre daha büyüktür. İki bölmeden oluşurlar glomerulus ve Bowman kapsülü afferent ve efferent damar sarmalı ile mezenkimal hücrelerden meydana gelmesi ile glomerulus oluşur. Bowman kapsülü ise dış kısmında pariyetal, iç kısmında visseral yapraklardan oluşmaktadır. Yassı epitel hücrelerden pariyetal yapraklar, kübik epitel hücrelerden ise visseral yapraklar oluşur.

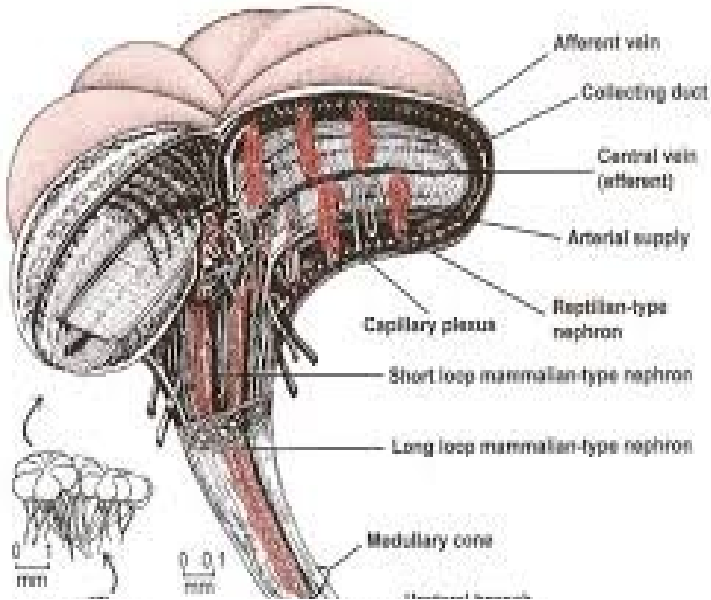
- Tubulus Proksimalis Konvoluta: Korpuskulum renis'in idrar kutbunda Bowman kapsülünün yassı epitelden kübik epitele dönüşmesi ile başlar. Hücre yapısı basık. Prizmatiktir, apikal yüzeyinden dolayı fırçamsı kenar şeklindedir. Medulla'da, Henle kulpunun ince bölümüne doğru açılır, geri emilimin en çok olduğu kısımdır.
- Henle Kulpu (Medullar kulp): İki bölümden oluşur ince kısım proksimal tübülün açılması ile başlar, kübik ya da yassı epitel hücreler şeklindedir. Kalın kısma göre daha kısadır. Kalın kısım korteks'e doğru dönen Henle kulpunun ince bölümünde başlar.
- Tubulus Distalis Konvoluta: Henle kulpunun kalın kısmının devamı olarak başlar. korteks'te bulunan lobçuğun orta bölgesinde bulunan vena sentralis çevresinde yoğun bir şekilde bulunur. Fırçamsı kenarlar bulunmaz, kübik epitel görülür.
- Tubulus Kollektivus: Nefronun son kısmı olan tubulus kollektivus, tubulus distalis konvoluta'nın açılımı ile başlar. Ya kübik ya da prizmatik epitel hücrelerden oluşur nükleus'ları bazal'de yarar.³

Sürünge (Kortikal) Tipi Nefron

Memeli tip nefron'dan ziyade sürünge tip daha fazla görülür. Henle kulpu bulunmazken glomerulus'lar daha küçüktür. Korteks'in periferinde bulunan

intermediyer bölüm Henle kulpunun yerini alır. Memeli tipi nefron'lara benzeyen Malpighi cisimciği, tubulus proksimalis, tubulus kollektivus benzer özellikler gösterir, Malpighi cisimciğinin memelilere göre tek farkı boyut olarak daha küçük olması. İntermediyer bölüm tubulus proksimalis ve tubullus distalis'i birbirine bağlayan kısa bir bölümdür, ayırt edilmesi zordur. Korteks kısmında bulunur, tubulus distalis'ten daha ince bir yapıya sahiptir. İntermediyer bölümün devamı olan tubulus distalis memeli tipinde bulunan tubulus distalis konvoluta'larla benzer özellik gösterir.

Şekil 3 Kuşlarda nefron



Kaynak

(https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/kayam/72831/Kanatli%C4%B1Bo%C5%9Falt%C4%B1m_sistemi.pdf)

İnsanda Böbrek

Genel olarak böbrekler kavum abdominis'te retroperitoneal bölgede ,12 torakal ve 3.lumbal vertebra'lar arasında bulunmaktadır. Ortalama bir böbreğin uzunluğu 10 cm, konkav kenarlardan konveks kenara doğru 6,5 cm genişliğinde olup 3 cm kalınlığındadır. Böbrekler, ince, fibröz bağ dokusu ile hem iç hem de dış bölmelerden oluşan bir kapsül ile çevrelenmiştir. Böbreğin iç bölgesi miyofibroblast hücrelerden zengindir. Miyofibroblast hücrelerinin kasılabilir özelliğinden dolayı hacim ve basınç değişikliklerine karşı direnç gösterir.⁷⁻⁹

Böbreğin görevi

Böbrekler işlevsel olarak kan dolaşımı sırasında oluşan atık maddeleri süzmek ve boşaltım yapmaktır. Böbrekler; vücut sıvılarındaki elektrolit yoğunluğunu ve asit-baz dengesini sağlamak, küçük moleküller ile suyun geri emilimini gerçekleştirmek, karaciğer tarafından üretilen ve bir plazma proteini olan anjiotensinojenin dönüşümünü başlatan renin enzimini üretmek, kan basıncını düzenlemek, ayrıca eritropoetin sentezleyip salgılamak gibi önemli görevleri yerine getirir.^{7,8,10} İnsan vücudundaki kanın tamamı 5 dk'da bir böbreklerden geçer, bu dolaşım esnasında kanın filtrelenmesin sonucunda yaklaşık 1-1,5 litre idrar olarak uzaklaştırılır. Üriner sistem sayesinde oluşan atık maddelerin oluşması ile vücudun sıvı ve elektrolitlerinin hacim ve bileşenleri

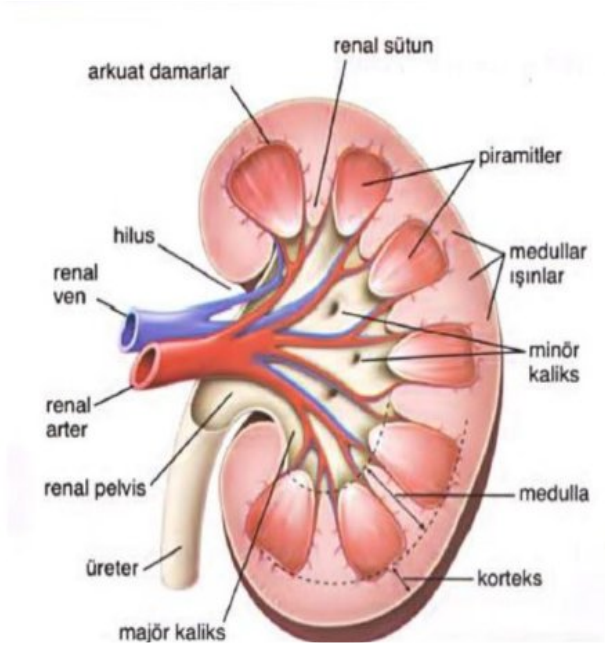
dengelenmiş olur. böbreklerde meydana gelen plazmanın filtrelemesi, tubüler geri emilim, tubüler sekresyon ve konsantrasyon meydana gelirken idrarın vücuttan uzaklaştırılması ureter'ler, mesane ve uretra yolu ile gerçekleşir.¹¹⁻¹³

Böbreğin bölümleri

Fikse edilmiş ve ortadan ikiye bölünen bir böbreğe bakıldığında 1 cm derinliğinde dışta bir korteks ve içte medulla bölümünden meydana gelmektedir. Korteks kırmızı-kahverengine yakınken medulla daha açık renktedir.

Korteks; Renal korpüskül'ler ve tubüller (nefronun kıvrımlı ve düz tubüleri, toplama tubüleri ve kanallar) ve çok sayıda vasküler destekten meydana gelmektedir. Korteks kortikal labirent ve medulla ışın olmak üzere bölümlere ayrılır. Kortikal labirent renal korpüskül ve kıvrımlı tubül'lerden meydana gelmektedir. Hemen hemen 500 kadar medüller ışının her biri böbrek medulla'sından korteks'e doğru bir uzantı ve düz tübüler ile toplama kanallarından meydana gelmektedir¹⁴.

Şekil 4 Böbrek yapısının diyagramı

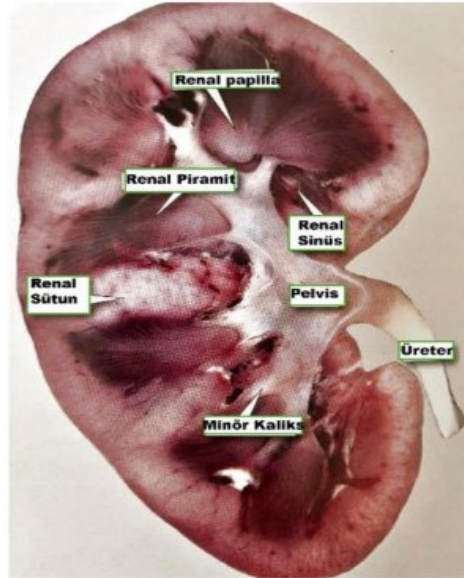


Kaynak Ross MH, Pawlina W, Baykal Barış. Histology: konu anlatımı ve atlas. 6. baskıdan çeviri. Palme Yayıncılık; 2017.

Medulla; Düz tübüller toplayıcı kanallar, bazı tübüllere paralel olan özel kapiller ağ vaza rekta ile karakterizedir. Renal korpüskül bulunmaz, medulla'da bulunan tübüller şekil ve konumlarından dolayı konik yapılardan meydana gelir. Bunlar piramidis renalis olarak isimlendirilir ve bu piramitlerden her biri, bir böbrek lobunu oluşturur. İnsan böbreğinde 8-18 piramit

bulunduğu bilmektedir. Korteks dokusunun medulla'ya ilerlemesi sonucu Bertini sütunları oluşturulur. Böbrekteki piramidin apikal kısımları kaliks minör'e doğru açılmakta bu kısımlar da papilla renalis olarak adlandırılır. Papillalarda bulunan uç kısım toplama kanallarına açılmasından dolayı burada delikler bulunur ve bu delikler area kribrosa olarak adlandırılır.^{7-9,15}

Şekil 5 Böbrek enine kesit



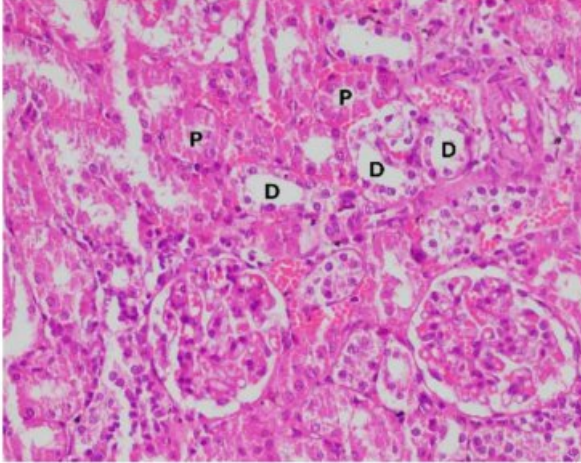
Kaynak Kerr JB, Kerr JB. Functional Histology. 2. ed. Elsevier, Mosby; 2010.

Nefron

İnsan böbreği idrar üretiminden sorumlu yaklaşık olarak 2 milyon nefron içermektedir. Renal kopsülkül ve epifiz ile çevrili tübül sistemden oluşmaktadır. Nefron bölümleri; korpuskulum renis², tubulus proksimalis,

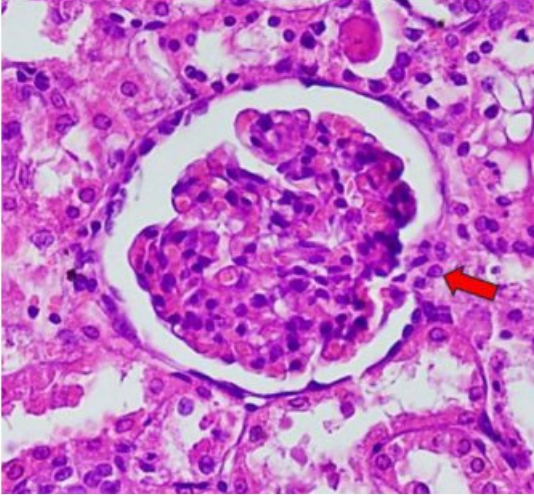
Henle kulpu, tubulus distalis, tubul konnektivus'dan oluşmaktadır.^{7,8,10,15,16} Nefronlar üç sınıfa ayırabiliriz bunlar jukstamedullar, subkapsüler ya da kortikal, intermediyer (ara nefron) ya da midkortikal nefron'lardır.^{7-9,15,17} Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem, renal kan akışı ile böbreklerin düzgün çalışması arasındaki önemli bir etkileşim bulunmaktadır. Renin, böbrek arter basıncında düşüşün olması, beta-1 adrenerjik reseptörlerden gelen renal sempatik aktivasyonun artmasına ya da sodyum iletiminin azaldığında yanıt olarak jukstaglomerüler hücreler tarafından salgılanan makula densa hücrelerinden salgılanır.¹⁸

Şekil 6 Sıçan böbreğinde proksimal tubül (P), Distal tubül (D) (Hematoksilen-Eozin X100)



Kaynak Bal Taştan T

Şekil 7 Sıçan böbreğinde Makula Densa Hücreleri (kırmızı ok) (Hematoksilen-Eozin X400)



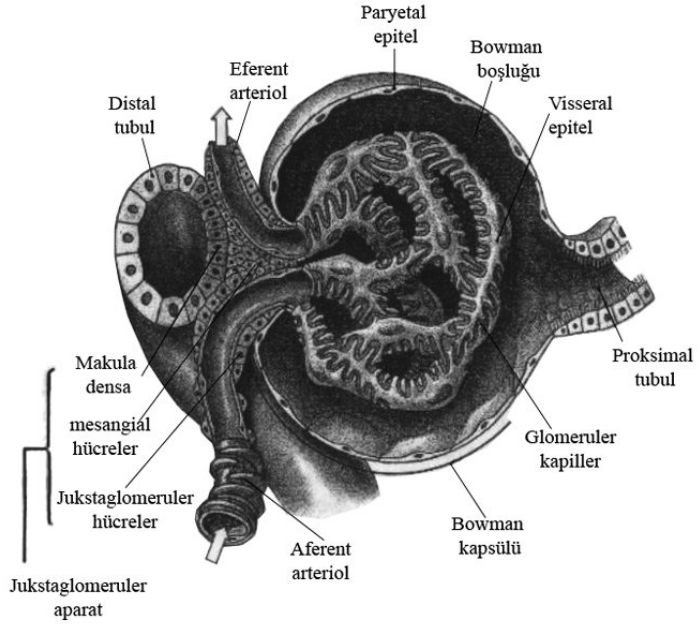
Kaynak, Bal Taştan T

Renin en önemli görevi, karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürmektir. Akciğer tarafından üretilen anjiyotensin dönüştürücü enzimler daha sonra da anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştürürler. Anjiyotensin II'nin birçok farklı görevi bulunmaktadır. Kan basıncını artırmak, vazokonstriksiyonu indüklemek için anjiyotensin II reseptörleri üzerinde etki eder. Renal kan akışı düşük olduğu durumlarda efferent arteriyolleri daraltarak filtrasyonu artırır. Anjiyotensin II, adrenal korteks'te

aldosteron ekspresyonunu da indükler, bunun sonucunda sodyum kanalının eklenmesini artırır, sodyum/potasyum pompasının aktivitesini artırarak, ana hücrelerde potasyum ve hidrojen atılımını sağlar. Buna paralel olarak sodyum ve suyun geri emilimi için bir gradyan yaratmak üzere hareket eder. Anjiyotensin II'nin başka bir önemli etkisi ise, suyun emilimi için ana hücrelerin apikal membranına aquaporin kanalları ekleyen arka hipofizde antidiüretik hormon ekspresyonunu artırmaktır.¹⁹ Renal kan akışı, hilus renalis'te bulunan arteria renalis yoluyla olur. Arteria segmentalis, arteria interlobaris'e, oradan kan arteria arkuata'ya, kortikomedüller bağlantıya paralel olarak, ulaşır. Bu da yüzeye doğru yayılmış şeklinde görünen arteria interlobularis'leri oluşturur. Afferent arterioller, Bowman kapsülü'nün glomerülüne giden dallara ayrılır ve efferent arterioller venöz sistemi meydana getirir ve peritübüler kılcal damarlar olarak da bilinen başka bir kılcal damar sistemine ayrılır. Daha sonra böbreğe gelen kan böbreği terk eder ve venöz dolaşıma tekrar girer. Fakat, kortikomedüller sınırının üstünde bulunan efferent arterioller medullaya yani aşağı doğru hareket eder ve Daha sonra Henle döngüsünü çevreleyen vasa recta'ya ayrılırlar. Bu damar sisteminin amacı, medullada bulunan kılcal damarları beslemektir. Renal korteks ve medulla arasındaki kan akışı farkları, tübüler ozmolalitenin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Yüksek kan akışı ve kortekste bulunan peritübüler kılcal damarlar, renal kortikal tübüllerin interstisyel

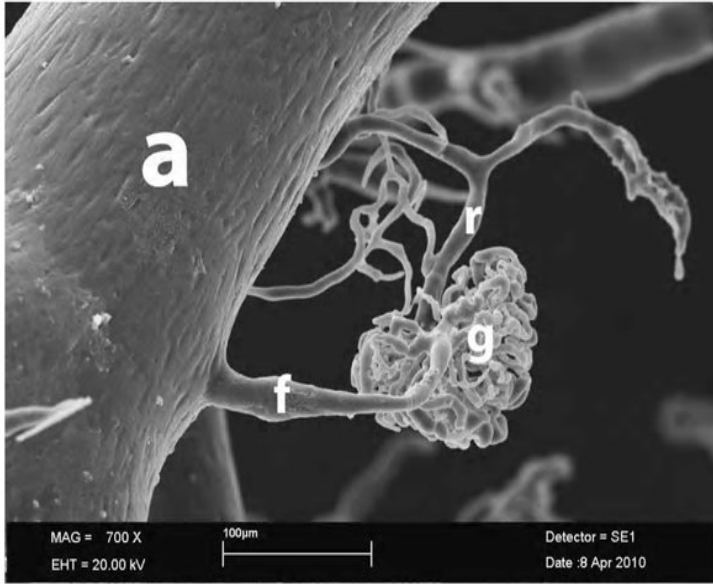
ortamını kan plazmasınıninkiyle benzer tutmaktır. Ancak medulla'da interstisyel ortam, kan plazmasınıninkinden farklıdır.²⁰

Şekil 8 Renal korpuskül ve regülasyonda görevli yapılar



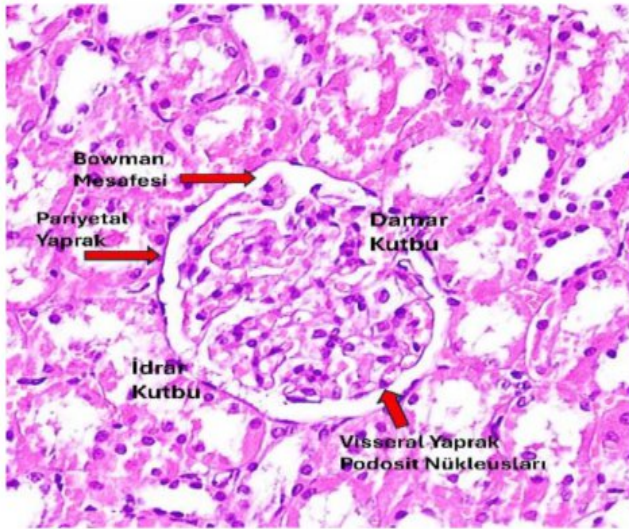
Kaynak Martini FH, Martini F. Anatomy & Physiology. Rex Bookstore, Inc.; 2005.

Şekil 9 Böbrek cast'ının elektron mikroskopik görüntüsü. Direkt olarak interlobar arterden çıkan aa. glomerulares afferens. (700X) a: Aa. interlobares f: Aa. glomerulares afferens g: Glomerulus r: Aa. glomerulares efferens



Kaynak Alan A. Beyaz deney farelerinde böbrek ve böbreküstü bezinin arterial vaskularizasyonunun, makroanatomik, subgros ve scanning elektron mikroskopik olarak araştırılması. Published online 2011.

Şekil 10 Renal korpusküllerin bölümleri (Hematoksilen-Eozin X200)



Kaynak Bal Taştan T

Kaynakça

Moore Keith L, Persaud T, Torchia MG. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. *Ed Dalçık H Ildırım M Nobel Tıp Kitabevi*. Published online 2009:243-256.

Tanyolaç A. *Özel Histoloji*. 3. baskı. Yorum Basın Yayın Sanayi Şirketi; 1999. <https://www.nadirkitap.com/ozel-histoloji-atilla-tanyolac-kitap23040477.html>

Aslan Ş. *Kanatlı Histolojisi*. 1. Baskı. Dora Yayınları; 2018.

Öztürk Hakan. Ders: VET2249 Kanatlı Fizyolojisi. Accessed April 23, 2025. <https://acikders.ankara.edu.tr/course/view.php?id=10468>

Kocamış H, Aslan Ş, Deprem T. Kazların böbrek yapısı üzerine histolojik ve histometrik inceleme. *Kafkas Üniversitesi Vet Fakültesi Derg*. 2003;9(2):157-160.

Saldırgan Demirbaş Y. Kanatlılarda Boşaltım Sistemi | Akademik Sunum. Accessed April 23, 2025. <https://akademiksunum.com/index.jsp?modul=document&folder=ef0e27dd1d10b60bb57b7bb8527a3141df7b5eec>

Eşrefoğlu M. *Özel Histoloji* 2. Baskı. Nobel Kitabevi. 2016. Accessed April 26, 2025. <https://www.nobelkitabevi.com.tr/histoloji-ve-embriyoloji/25000-ozel-histoloji-2-baski.html>

Ross MH, Pawlina W, Baykal Barış. *Histology: konu anlatımı ve atlas*. 6. baskıdan çeviri. Palme Yayıncılık; 2017.

Gartner LP, Lee LMJ. *Gartner ve Hiatt Histoloji atlas ve ders kitabı*. 8. baskı. (Uyanıkgil Y, ed.). İstanbul Tıp Kitabevi; 2023.

Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Fourth edition. Elsevier; 2016.

Kerr JB, Kerr JB. *Functional Histology*. 2. ed. Elsevier, Mosby; 2010.

Jones TC, Hard GC, Mohr U. *Urinary System*. Second Edition. Springer; 1998. doi:10.1007/978-3-642-80335-2

Murray IV, Paolini MA. Histology, kidney and glomerulus. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 26, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554544/>

Tanyolaç A. Özel Histoloji. NadirKitap. 1999. Accessed April 30, 2025. <https://www.nadirkitap.com/ozel-histoloji-atilla-tanyolac-kitap23040477.html>

López JI, Larrinaga G, Kuroda N, Angulo JC. The normal and pathologic renal medulla: A comprehensive overview. *Pathol-Res Pract*. 2015;211(4):271-280.

Quaggin SE, Kreidberg JA. Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences. 2 0 0 8 ; 1 3 5 (4) : 6 0 9 - 6 2 0 . doi:https://doi.org/10.1242/dev.001081

Schnell J, Achieng M, Lindström NO. Principles of human and mouse nephron development. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(10):628-642. doi:10.1038/s41581-022-00598-5

Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):363-382. doi:10.1111/jvim.15454

Bichet DG. Vasopressin and the Regulation of Thirst. *Ann Nutr Metab*. 2018;72 Suppl 2:3-7. doi:10.1159/000488233

Pallone TL, Edwards A, Mattson DL. Renal medullary circulation. *Compr Physiol*. 2012;2(1):97-140. doi:10.1002/cphy.c100036

Martini FH, Martini F. *Anatomy & Physiology*. Rex Bookstore, Inc.; 2005.

Alan A. Beyaz deney farelerinde böbrek ve böbreküstü bezinin arterial vaskularizasyonunun, makroanatomik, subgros ve scanning elektron mikroskopik olarak araştırılması. Published online 2011.

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*