

4. BÖLÜM

SAFENOFEMORAL YETMEZLİK VE VARİS HAYVAN MODELLERİ

Ahmet Rifkî ÇORA¹

Yüzeyel venöz yetmezlik ve bunun ilerlemesi sonucunda gelişen kronik venöz yetmezlik patolojileri dünya nüfusunda yüksek oranda gözlenen patolojilerdir. Yüzeyel venöz yetmezlik ve kronik venöz yetmezlik prevalansı çeşitlilik göstermektedir. Tüm hastaları içine alırsak, ödemi olan veya olmayan sadece variköz venlerin varlığı popülasyonun yaklaşık %25'inde bulunurken, trofik cilt değişiklikleri içeren kronik venöz yetmezlik %5'e kadar olan oranda görülebilmektedir (1).

Venöz yetmezlik gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında ileri yaş, obezite ve pozitif aile hikâyesi görülmektedir (2-4).

Her ne kadar venöz yetmezlik kliniği kadınlarda daha sık olarak ortaya çıkıyor gibi görünse de cinsiyetler arasında ortaya çıkma açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (2, 5-7). Bununla birlikte, kadınlarda özellikle gebelik, venöz yetmezlik gelişme insidansında belirgin artış meydana getirmektedir (2).

Venöz yetmezlik için patogeneizde rol oynayan faktörler reflü, obstrüksiyon veya ikisinin kombinasyonu olarak görülmektedir.

Her ne kadar venöz reflüde çeşitli mekanizmalar rol oynasa da esas rol oynayan faktörler venöz kapak yetmezliği, damar duvarı inflamasyonu ve venöz hipertansiyon gibi hemodinamik faktörlerdir. Bu faktörlerle gelişen patoloji, pompa mekanizmalarının (kas pompası, vasküler pompa) disfonksiyonuyla daha da agra ve olabilmektedir (immobil hastalar, eklem sertliği olan hastalar gibi). Damar duvarı veya venöz kapakçıklardaki inflamatuvar değişiklikler venöz

¹ Uzm. Dr., Isparta Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği

tezi uygulanan ratlarda orta hat kesisini takiben mezenterik venüller mikroskop aracılığı ile izole edilip mikropipetle oklüde edilir. 1 saatlik oklüzyon ardından reperfüzyona izin verilir. Akut venüler oklüzyonun 1 saat devamı ve sonrasında reperfüze edilmesi sonucunda endotele lökosit adhezyonu ve intersitisyuma migrasyonu, serbest radikal üretimi ve parankimal hücre ölümü gözlenmektedir (39). Venülün ligasyonu ile oluşan diğer mekanizma ise, oklüzyon sonrasında artan basıncın endotelde gerilmeye neden olarak bunun sonucunda sitokin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, ekstraselüler sinyal-aracılı kinaz 1 ve 2'nin aktivasyonu ve serbest radikal üretimidir (40-43). Bu hayvan modeli ile elde edilen inflamatuvar mekanizmalar, inflamatuvar mediyatör ve serbest radikal artışı ve bunların tiplerinin belirlenmesi sayesinde kronik venöz yetmezlikte dokularda destrüksiyon meydana getiren inflamatuvar mekanizma ve medyatörlerin daha kapsamlı anlaşılıp bunların inhibisyonu için kullanılacak yöntemler belirlenerek inflamasyon aracılı doku yıkımı ve hastalığın ilerlemesinin önüne geçebilecek tedavilerin ortaya konabilmesi mümkün olabilecektir.

2- Büyük Ven Ligasyon Modeli

Venöz hipertansiyon ve bunun en problemlili sonuçlarından biri olan cilt lezyonlarını araştırmak için uygulanan hayvan modeli de çeşitli büyük venlerin ligasyonu ile oluşturulan modeldir. Bu yöntemde pentobarbütal anestezisi uygulanan hayvanların distal vena cava, common femoral ve common iliyak venleri koton teyplerle bağlanır. Akut faz etkileri için yapılan deneylerde hayvan anestezisi altındayken deneysel çalışmalar başlatılır (44-47). Kronik model için ise ratlar işlem sonrasında kapatılır ve 2. İnceleme için anestezisi verilene kadar 7-14 gün arasında hayvanların bakımı ve takibi yapılır (46). Bu modellemede de yine venöz basınç ölçümleri, inflamatuvar medyatörlerin ölçümleri yapılarak akut ve kronik venöz hipertansiyonun etkilerinin araştırılması ve bu venöz hipertansiyonun cilt üzerinde yaptığı değişimlerin araştırılması sağlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rabe, Eberhard, Gabriele Berboth, and Felizitas Pannier. "Epidemiology of chronic venous diseases." *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946) 166.9-10 (2016): 260-263.
2. Rabe, E., et al. "Bonner venenstudie der deutschen gesellschaft für phlebologie." *Phlebologie* 32.01 (2003): 1-14.
3. Danielsson, Gudmundur, et al. "The influence of obesity on chronic venous disease." *Vascular and endovascular surgery* 36.4 (2002): 271-276.
4. Zöller, Bengt, et al. «Family history and risk of hospital treatment for varicose veins in Sweden.» *British journal of surgery* 99.7 (2012): 948-953.
5. Jawien, Arkadiusz. "The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency." *Angiology* 54.1_suppl (2003): S19-S31.
6. Criqui, Michael H., et al. "Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study." *American journal of epidemiology* 158.5 (2003): 448-456.

7. Evans, C. J., et al. "Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study." *Journal of Epidemiology & Community Health* 53.3 (1999): 149-153.
8. Raffetto, J. D., and Ferdinando Mannello. "Pathophysiology of chronic venous disease." *International angiology: a journal of the International Union of Angiology* 33.3 (2014): 212-221.
9. Berk, Bradford C., et al. "Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms." *Annals of the New York Academy of Sciences* 947.1 (2001): 93-111.
10. Traub, Oren, and Bradford C. Berk. "Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 18.5 (1998): 677-685.
11. Passerini, Anthony G., Amy Milsted, and Stanley E. Rittgers. "Shear stress magnitude and directionality modulate growth factor gene expression in preconditioned vascular endothelial cells." *Journal of vascular surgery* 37.1 (2003): 182-190.
12. Sorescu, George P., et al. "Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress induces monocyte adhesion by stimulating reactive oxygen species production from a nox1-based NADPH oxidase." *Circulation research* 95.8 (2004): 773-779.
13. Secomb, Timothy W., R. Hsu, and A. R. Pries. "Effect of the endothelial surface layer on transmission of fluid shear stress to endothelial cells." *Biorheology* 38.2, 3 (2001): 143-150.
14. Zhao, Yihua, Shu Chien, and Sheldon Weinbaum. "Dynamic contact forces on leukocyte microvilli and their penetration of the endothelial glycocalyx." *Biophysical journal* 80.3 (2001): 1124-1140.
15. Mulivor, Aaron W., and Herbert Herling Lipowsky. "Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 283.4 (2002): H1282-H1291.
16. Takase, Shinya, John J. Bergan, and Geert Schmid-Schönbein. "Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency." *Annals of vascular surgery* 14.5 (2000): 427-435.
17. Schmid-Schönbein, Geert W., Shinya Takase, and John J. Bergan. "New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency." *Angiology* 52.1_suppl (2001): S27-S34.
18. Ono, Takashi, et al. "Monocyte infiltration into venous valves." *Journal of vascular surgery* 27.1 (1998): 158-166.
19. Labropoulos, Nicos, et al. "Patterns of venous reflux and obstruction in patients with skin damage due to chronic venous disease." *Vascular and endovascular surgery* 41.1 (2007): 33-40.
20. Eberhardt, Robert T., and Joseph D. Raffetto. "Chronic venous insufficiency." *Circulation* 130.4 (2014): 333-346.
21. Eklöf, Bo, et al. "Revision der CEAP-Klassifizierung für chronische Venenleiden." *Phlebologie* 34.04 (2005): 220-225.
22. Choonhakarn, Charoen, Suteeraporn Chaowattanapanit, and Narachai Julanon. "Lipodermatosclerosis: a clinicopathologic correlation." *International journal of dermatology* 55.3 (2016): 303-308.
23. Musil, Dalibor, Marketa Kaletova, and Jiri Herman. "Risk factors for superficial vein thrombosis in patients with primary chronic venous disease." *Vasa* 45.1 (2016): 63-66.
24. Decousus, Hervé, et al. "Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study." *Annals of internal medicine* 152.4 (2010): 218-224.
25. Di Minno, M. N. D., et al. "Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis." *Journal of thrombosis and haemostasis* 14.5 (2016): 964-972.
26. Jessup, George, and Rodney J. Lane. "Repair of incompetent venous valves: a new technique." *Journal of vascular surgery* 8.5 (1988): 569-575.
27. Van Bemmelen, S. Paul, et al. "A study of valve incompetence that developed in an experimental model of venous hypertension." *Archives of surgery* 121.9 (1986): 1048-1052.

28. Dalsing, Michael C., et al. "Animal models for the study of lower extremity chronic venous disease: lessons learned and future needs." *Annals of vascular surgery* 12.5 (1998): 487-494.
29. Waddell, W. G., et al. "Venous valve transplantation in postphlebotic and postthrombotic veins." *Archives of Surgery* 95.5 (1967): 826-834.
30. Cerino, Michele, John Y. McGraw, and Josephus C. Luke. "Autogenous vein graft replacement of thrombosed deep veins. Experimental approach to the treatment of the postphlebotic syndrome." *Surgery* 55.1 (1964): 123-134.
31. McLachlin, Angus D., et al. "Valve replacement in the recanalized incompetent superficial femoral vein in dogs." *Annals of surgery* 162.3 (1965): 446.
32. Lalka, Stephen G., et al. "Venous hemodynamics in a chronic venous valvular insufficiency model." *Archives of Surgery* 125.12 (1990): 1579-1583.
33. Dalsing, Michael C., et al. "Details of a canine venous insufficiency model." *Journal of Investigative Surgery* 7.2 (1994): 85-93.
34. Hallberg, Dag. "A method for repairing incompetent valves in deep veins." *Acta Chir. Scand.* 138 (1972): 143-145.
35. Park, Won Kyu, et al. "Experimental ovine model of primary venous valve incompetence: a pilot study." *Journal of vascular and interventional radiology* 18.9 (2007): 1169-1175.
36. Takase, Shinya, et al. "Inflammation in chronic venous insufficiency: is the problem insurmountable?" *Journal of vascular research* 36.Suppl. 1 (1999): 3-10.
37. Takase, Shinya, et al. "The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat." *Microcirculation* 7.1 (2000): 41-52.
38. Takase, Shinya, et al. "Enhancement of reperfusion injury by elevation of microvascular pressures." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 282.4 (2002): H1387-H1394.
39. Bergan, John J., Luigi Pascarella, and Geert W. Schmid-Schönbein. "Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension." *Journal of vascular surgery* 47.1 (2008): 183-192.
40. Wang, Danny Ling, et al. "Mechanical strain induces monocyte chemotactic protein-1 gene expression in endothelial cells: effects of mechanical strain on monocyte adhesion to endothelial cells." *Circulation research* 77.2 (1995): 294-302.
41. Yun, Jong K., James M. Anderson, and Nicholas P. Ziats. "Cyclic-strain-induced endothelial cell expression of adhesion molecules and their roles in monocyte-endothelial interaction." *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials* 44.1 (1999): 87-97.
42. Cheng, Jing-Jy, et al. "Sequential activation of protein kinase C (PKC)- α and PKC- ϵ contributes to sustained Raf/ERK1/2 activation in endothelial cells under mechanical strain." *Journal of Biological Chemistry* 276.33 (2001): 31368-31375.
43. Cheng, Jing-Jy, et al. "Cyclic strain-induced reactive oxygen species involved in ICAM-1 gene induction in endothelial cells." *Hypertension* 31.1 (1998): 125-130.
44. Bergan, John J., et al. "Chronic venous disease." *New England Journal of Medicine* 355.5 (2006): 488-498.
45. Lalka, Stephen G., Joseph L. Unthank, and J. Craig Nixon. "Elevated cutaneous leukocyte concentration in a rodent model of acute venous hypertension." *Journal of Surgical Research* 74.1 (1998): 59-63.
46. Hahn, Tara L., Joseph L. Unthank, and Stephen G. Lalka. "Increased hindlimb leukocyte concentration in a chronic rodent model of venous hypertension." *Journal of Surgical Research* 81.1 (1999): 38-41.
47. Hahn, Tara L., et al. "Evaluation of the role of intercellular adhesion molecule 1 in a rodent model of chronic venous hypertension." *Journal of Surgical Research* 88.2 (2000): 150-154.