

# 27. BÖLÜM

## LENFATİK HASTALIKLARDA HAYVAN MODELLERİ

Fatih ADA<sup>1</sup>

Kardiyovasküler cerrahinin belki de en ihmal edilmiş alanlarının başında lenf sistemi ve lenfatik hastalıklar gelmektedir. Öyle ki dolaşım sisteminin gizli kahramanı olarak kabul edebileceğimiz lenfatik sistem ve hastalıkları ile günümüzde ilgilenen kalp ve damar cerrahisi sayısı çok sınırlıdır. Daha da ilginç bir hastalık grubu ile neredeyse tamamen plastik cerrahi, fizik tedavi rehabilitasyon ve genel cerrahi branşları ilgilenmektedir. Dolayısıyla bu başlık altında yazılacak modeller genel olarak sayılan branş hekimleri tarafından daha ilgiyle okunacağı kanaatindeyim. Bununla birlikte kardiyovasküler cerrahilerin ilgisini çekmesi açısından da önemli bir adım olacağını düşünmekteyim.

Lenfatik sistem hastalıklarından lenfödem dünya genelinde (primer/sekonder ayrımı yapılmadan) 140-250 milyon insanı etkilemektedir (1). Lenfatik kılcal damarlar, kan damar endotel hücrelerinden birçok yönden farklı olan tek bir meşe yaprağı şeklindeki lenfatik endotel hücrelerden oluşan yaklaşık 30-80 mm çapında ince duvarlı damarlardır. Kan kılcal damarlarının aksine, lenfatik kılcal damarlarda, kan kılcal damarlarını çevreleyen bağ dokusu hücreleri olan ve damarlara göç edebilen dendritik hücreler gibi portallar içeren sürekli bir bazal membran içeren perisitler yoktur (2). Kan plazması, kılcal yatağın arteriyel yanından interstisyel boşluğa sürekli olarak süzülür, burada aşırı sıvı ve makromoleküller, geçirgen lenfatik endotel hücre bağlantılarından lenfatik damarlara akar. Bağırsak villusundaki lakteal lenfatik damarlar diyet lipitlerini emer. Genellikle yabancı antijenlerle karşılaşan deri ve mukoza zarları gibi dokular da özellikle lenfatik damarlar açısından zengindir (2). Hem dolaşım sistemi hem de bağışıklık sisteminin vazgeçilmez bir parçası olan lenfatik sistem

<sup>1</sup> Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD

çalışmanın deney hayvanının seçiminden, araştırılacak özelliklere kadar etki faktörlerinin en önemlisi olan zaman faktörü bu modellemede de geçerlidir. Nitekim paraziter modellemelerde larva inokülasyonunu takiben 2-4 hafta sonra sekonder lenfödem geliştiği gösterilmiştir (39, 40)

## 5. DİĞER (GENETİK, KOMBİNE VS)

Konjenital olarak lenfatik yetmezlik veya agenezi varlığı hayvan modellemelerinde bu yöntemin kullanılması fikrinin ortaya çıkışını sağlamıştır. Bu modelleme de kullanılacak hayvanlar piyasada hazır olarak bulunmamaktadır. Ancak Milroy sendromu, Meige sendromu ve sarı tırnak sendromu gibi hastalıklar üzerinde çalışma planlayan araştırmacılar için genetik hedefleri bilinen veya üzerinde durulması gereken modellemeler oluşturulmuştur (17). Bu modellemelerde VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, VEGFR-3s, K14-VEGF-C156S, ANG-1, ANG-2, TIE-2, PROX-1, LEC, LECs, FOXC2, SOX18, HLT, HGF, HGF-R, SLP-76, TCR ve PDZ hedefleri baz alınarak çalışmalar yapılmıştır (8, 31).

Yukarıdaki başlıklarda da değinilen kombine yöntemlerin belki de en güzel örneği Jørgensen ve arkadaşları tarafından oluşturulan modellemedir. Bu modellemede cerrahi lenf ablasyonu, radyasyon ve silikon atel yerleştirilmesini içeren kompleks fare modellemesi oluşturulmuştur (18). 4 haftalık takipte lenfödem oluştuğu gözlenmiştir. Bu modellemede kullanılan radyasyonun dozu ise 10-Gy olmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Greene AK, Borud LJ, Slavin SA. Chapter 96—Lymphedema. In: J Weinzweig, ed. *Plastic Surgery Secrets Plus*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby, Inc; 2010: 630- 635.
2. Alitalo, K. (2011). The lymphatic vasculature in disease. *Nature medicine*, 17(11), 1371.
3. Hadamitzky, C., & Pabst, R. (2008). Acquired lymphedema: an urgent need for adequate animal models. *Cancer research*, 68(2), 343-345.
4. Shin, W. S., Szuba, A., & Rockson, S. G. (2003). Animal models for the study of lymphatic insufficiency. *Lymphatic research and biology*, 1(2), 159-169.
5. Gray, J. H. (1940). Studies of the regeneration of lymphatic vessels. *Journal of anatomy*, 74(Pt 3), 309.
6. Goffrini, P., & Bobbio, P. (1964). The lymph circulation of the upper extremity following the radical operation of mammary cancer and its relations to the secondary edema of the arm. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 35, 145-148.
7. Malek, R. (1972). Lympho-venous anastomoses. In *Handbuch der Allgemein Pathologie*. F. Buchner, E. Letterer & S. Roulet, Eds. Springer. Berlin.
8. Shin, W. S., & Rockson, S. G. (2008). Animal models for the molecular and mechanistic study of lymphatic biology and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1131(1), 50-74.

9. Olszewski, W. (1968). Experimental lymphedema in dogs. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 9: 178–183.
10. Slavin, S. A., Van den Abbeele, A. D., Losken, A., Swartz, M. A., & Jain, R. K. (1999). Return of lymphatic function after flap transfer for acute lymphedema. *Annals of surgery*, 229(3), 421.
11. Lee-Donaldson, L., Witte, M. H., Bernas, M. J., Witte, C. L., Way, D., & Stea, B. D. (1999). Refinement of a rodent model of peripheral lymphedema. *Lymphology*, 32(3), 111-117.
12. Gong-Kang, H., & Yuan-Pai, H. (1983). An experimental model for lymphedema in rabbit ear. *Microsurgery*, 4(4), 236-242.
13. Drinker, C. K., Field, M. E., & Homans, J. (1934). The experimental production of edema and elephantiasis as a result of lymphatic obstruction. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 108(3), 509-520.
14. Pflug, J. J., & Calnan, J. S. (1971). The experimental production of chronic lymphoedema. *British journal of plastic surgery*, 24, 1-9.
15. Das, S. K., Franklin, J. D., O'Brien, B. M., & Morrison, W. A. (1981). A practical model of secondary lymphedema in dogs. *Plastic and reconstructive surgery*, 68(3), 422-428.
16. Levine, S., & Saltzman, A. (1990). Acute obstructive parasternal lymphedema produced in rats without surgery. *Lymphology*, 23(4), 187-193.
17. Frueh, F. S., Gousopoulos, E., Rezaeian, F., Menger, M. D., Lindenblatt, N., & Giovanoli, P. (2016). Animal models in surgical lymphedema research—a systematic review. *Journal of surgical research*, 200(1), 208-220.
18. Jørgensen, M. G., Toyserkani, N. M., Hansen, C. R., Hvidsten, S., Baun, C., Hejbøl, E. K., ... & Sørensen, J. A. (2018). Quantification of chronic lymphedema in a revised mouse model. *Annals of plastic surgery*, 81(5), 594-603.
19. Cornelissen, A. J., Qiu, S. S., Lopez Penha, T., Keuter, X., Piatkowski de Grzymala, A., Tunder, S., & van der Hulst, R. (2017). Outcomes of vascularized versus non-vascularized lymph node transplant in animal models for lymphedema. Review of the literature. *Journal of surgical oncology*, 115(1), 32-36.
20. Wang, G. Y., & Zhong, S. Z. (1985). A model of experimental lymphedema in rats' limbs. *Microsurgery*, 6(4), 204-210.
21. Cheung, L., Han, J., Beilhack, A., Joshi, S., Wilburn, P., Dua, A., ... & Rockson, S. G. (2006). An experimental model for the study of lymphedema and its response to therapeutic lymphangiogenesis. *BioDrugs*, 20(6), 363-370.
22. Hadrian, R., & Palmes, D. (2017). Animal models of secondary lymphedema: new approaches in the search for therapeutic options. *Lymphatic research and biology*, 15(1), 2-16.
23. Schindewolf, L., Breves, G., Buettner, M., Hadamitzky, C., & Pabst, R. (2014). VEGF-C improves regeneration and lymphatic reconnection of transplanted autologous lymph node fragments: An animal model for secondary lymphedema treatment. *Immunity, inflammation and disease*, 2(3), 152-161.
24. Jeong, H. J., Hwang, K. H., Sim, Y. J., Kim, G. C., Kim, Y. O., & Baek, S. M. (2012). The study of animal model of lymphedema using the mouse tail. *Kosin Medical Journal*, 27(2), 141-149.
25. Tran, B. N. N., Angelo, J. P., Lee, J. H., Ruan, Q. Z., Laurence, R. G., Choi, H. S., ... & Singhal, D. (2018). A novel pilot animal model for the surgical prevention of lymphedema: the power of optical imaging. *Journal of surgical research*, 221, 285-292.
26. Park, H. S., Jung, I. M., Choi, G. H., Hahn, S., Yoo, Y. S., & Lee, T. (2013). Modification of a rodent hindlimb model of secondary lymphedema: surgical radicality versus radiotherapeutic ablation. *BioMed research international*, 2013.
27. Oashi, K., Furukawa, H., Oyama, A., Funayama, E., Hayashi, T., Saito, A., & Yamamoto, Y. (2012). A new model of acquired lymphedema in the mouse hind limb: a preliminary report. *Annals of plastic surgery*, 69(5), 565-568.

28. Wu, G., Xu, H., Zhou, W., Yuan, X., Yang, Z., Yang, Q., ... & Gao, L. (2014). Rhesus monkey is a new model of secondary lymphedema in the upper limb. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(9), 5665.
29. Yang, C. Y., Nguyen, D. H., Wu, C. W., Fang, Y. H. D., Chao, K. T., Patel, K. M., & Cheng, M. H. (2014). Developing a lower limb lymphedema animal model with combined lymphadenectomy and low-dose radiation. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 2(3).
30. Mitchel, A. K., Sumner, A. S., & William, K. (1990). An experimental model for chronic lymphedema. *Plast Reconstr Surg*, 85(4), 575.
31. Schneider, M., Ny, A., de Almodovar, C. R., & Carmeliet, P. (2006). A new mouse model to study acquired lymphedema. *PLoS medicine*, 3(7).
32. Grenfell, B. T., Michael, E., & Denham, D. A. (1991). A model for the dynamics of human lymphatic filariasis. *Parasitology Today*, 7(11), 318-323.
33. Edeson, J. F. B., & Wharton, R. (1958). The experimental transmission of *Wuchereria malayi* from man to various animals in Malaya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 52(1), 25-38.
34. Dudley, R. M., Gaenssler, P., Philipp, W., Pollard, D., Pyke, R., & Stute, W. (1984). The Annals. *The Annals of Probability* (ISSN 0091-1798), 12(4).
35. Denham, D. A., McGreevy, P. B., & Suswillo, R. R. (1975). Hybridization of *Brugia pahangi* and *Brugia patei*. *Trans. R. SOC. trop. Med. Hyg.* 69, 13-14.
36. Denham, D. A., Ponnudurai, T., Nelson, G. S., Guy, F., & Rogers, R. (1972). Studies with *Brugia pahangi*—I. Parasitological observations on primary infections of cats (*Felis catus*). *International journal for parasitology*, 2(2), 239-247.
37. Visuri, M. T., Honkonen, K. M., Hartiala, P., Tervala, T. V., Halonen, P. J., Junkkari, H., ... & Saarikko, A. M. (2015). VEGF-C and VEGF-C156S in the pro-lymphangiogenic growth factor therapy of lymphedema: a large animal study. *Angiogenesis*, 18(3), 313-326.
38. Ewert, A., & Folse, D. (1984). Animal model of human disease. Lymphatic filariasis. *The American journal of pathology*, 115(1), 135.
39. Nelson, F. K., Greiner, D. L., Shultz, L. D., & Rajan, T. V. (1991). The immunodeficient scid mouse as a model for human lymphatic filariasis. *The Journal of experimental medicine*, 173(3), 659-663.
40. Bennuru, S., & Nutman, T. B. (2009). Lymphatics in human lymphatic filariasis: in vitro models of parasite-induced lymphatic remodeling. *Lymphatic research and biology*, 7(4), 215-219.