

BÖLÜM 24

DENEYSEL YARA MODELLERİ

Muhammed Nebil SELİMOĞLU¹

GİRİŞ

DeneySEL yara iyileşmesi modelleri doku onarımı temel süreçleri anlamak ve klinik tedavi stratejileri geliştirmek için önemli biyolojik araçlardır (1). İnsan yara iyileşmesini birçok faktör etkilerken bu etkilerin insan üzerinde kontrollü klinik deneylerle incelenmesi çoğu zaman imkânsızdır. Bu açıdan araştırmacılar yara iyileşmesinin tüm fazlarını ve etkileyen faktörlerin incelenmesi için hayvan çalışmaları yapmaya başladılar. Ancak burada da her ne kadar çevresel faktörler sınırlandırılrsa da oluşturulan deneySEL yaralarda (akut, kronik) bir standart yoktu. Bu da araştırmacının sonuçlarını etkilemekteydi. Bu açıdan gerek maliyetin azaltılması gerek hayvan etiğine dikkat edilmesi ve en önemlisi de deneylerde alınan sonuçların etkilenmemesi açısından çevresel faktörlerin sınırlandırılması için birçok deneySEL yara modelleri oluşturulmuştur (2-4).

DeneySEL yara modelleri in vivo ve in vitro olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

IN VİTRO DENEYSEL YARA MODELLERİ

Bu modeller daha çok yara iyileşmesi sırasında hücreler arası ilişkiyi veya tepkiyi incelemek için kullanılır. Bu modellerde tam fizyolojik koşulları sağlanamadığından objektif sonuçlar alınamaz (5). In vitro yara modeller 3D matriksler hücre ve doku kültürleri ile yapılır (6). Hücre kültürlerinde fibroblast keratinosit veya endotel gibi hücreler veya bunların kombinasyonları kullanılarak bu hücrelerin birbirleri ile ilişkisi veya dışarıdan verilen ajanlara bu hücrelerin tepkisi incelenebilir (7-8). Doku kültürleri ise bu hücrelerin birlikte verdikleri tepkileri ölçmek için kullanılır (9-10). Hücre göçünü inceleme içinde 3D matriksler kullanılır (11). In vitro modellerde yara iyileşmesine beslenme sıcaklık genel sağlık durumu gibi dış etmenlerin etkisi ölçülemez.

In Vivo Yara Modelleri

In vivo deneySEL yara modelleri klinik uygulamada gördüğümüz yaralara daha çok benzediklerinden çalışmalarda daha sıklıkla tercih edilmektedirler. Bu modellerde insan deri yapısına benzediği için domuzlar, bakımı daha kolay ve dayanıklılığı daha iyi olduğu için sıçanlar, genetik çalışmalarda müdahale şansımız daha ko-

¹ Uzm. Dr., Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ve El Cerrahisi Özel Muayene Hekimi, drmnobil@gmail.com

bileşenlerinin üretimini azaltır (45). Kortikosteroidler dışında kullanılacak bir diğer ajan ise adriamisin dir. Bu ilaç kemoterapi amacıyla kullanılmaktadır. Bu ilaç özellikle yara iyileşmesi fazlarında büyüme faktörlerinin etkisini incelemek amacıyla kullanılmaktadır(46).

Bu modellerin oluşturulması için üretilen özel deney hayvanları mevcuttur. Bunlara scid/node mouse denir. Bu deney hayvanların da temel sorun T lenfosit eksikliğidir. Bu deney hayvanları kullanılarak yara iyileşmesinin fazları ve transplant immünolojisi incelenebilir (47-48). Ayrıca deney hayvanlarında antikor seviyesini azaltan nötralize edici antikorlar verilerek antikor seviyesi azaltılabilir. Bu sayede immünsüpressif deney hayvanları oluşturulabilir (49)

Bu modellerin oluşturulmasında kullanılacak bir diğer yöntem ise radyasyondur. Radyoterapi lokal olarak verildiği gibi sistemik olarak ta verilebilir. Lokal olarak verilmesi verilen bölgede hücre proliferasyonunu bozmakta ve doz yükseltirse yanıklara yol açmaktadır (50). Total vücuda verildiğinde ise kemik iliğini etkileyeceğinden immünsistem bozukluklarına yol açarak yara iyileşmesini bozan modeller oluşturulabilir.

SONUÇ

Yara iyileşmesi ile ilgili hayvan modelleri oluşturularak yaranın fizyolojisi ve fizyopatolojisi ayrıca yaraların deneysel düzeydeki tedaviye yanıtı ve tepkisi üzerinde güvenilir bilgiler elde edilebilir. Ayrıca yara immünolojisi incelenerek transplantasyon cerrahisinde ve kronik yaradaki klinik anlamada karşımıza çıkan sorunlar giderebilmek için bilgilere ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Romanelli M, Miteva M, Romanelli P, et al. Use of diagnostics in wound management. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013;7:106-110. doi: 10.1097/SPC.0b013e32835dc0fc.
2. Andrade TA, Iyer A, Das PK et al. The inflammatory stimulus of a natural latex biomembrane improves

- healing in mice. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44:1036-1047. doi: 10.1590/s0100-879x2011007500116
3. Leite SN, Andrade TA, Masson-Meyers DS, et al. Phototherapy promotes healing of cutaneous wounds in undernourished rats. *An Bras Dermatol*. 2014;89:899-904. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143356
4. Leite SN, Leite MN, Caetano GF, et al. Phototherapy improves wound healing in rats subjected to high-fat diet. *Lasers Med Sci*. 2015;30:1481-1488. doi: 10.1007/s10103-015-1745-2
5. Baktır G. Wound Repair and Experimental Wound Models. *Experimed* 2019; 9(3): 130-7 doi: 10.1111/iep.12346
6. Greenhalgh DG. Models of wound healing. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26: 293-305. doi: 10.1097/01.bcr.0000169885.66639.b5.
7. Bettinger DA, Yager DR, Diegelmann RF, Cohen IK. The effect of TGF-beta on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 1995; 98: 827-33. doi: 10.1097/00006534-199610000-00012
8. Aydın OE, Tan Ö, Çinal H, Kara M, Çakmak MA. Deneysel Yara Modelleri. *Türkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics* 2015; 4: 5-11.
9. Emanuelsson P, Kratz G. Characterization of a new in vitro burn wound model. *Burns* 1997; 23: 32-6. doi: 10.1016/s0305-4179(96)00073-3
10. Strande LF, Foley ST, Doolin EJ, et al. In vitro bioartificial skin culture model of tissue rejection and inflammatory/ immune mechanisms. *Transplant Proc* 1997; 29: 2118-9. doi: 10.1016/s0041-1345(97)00256-x
11. Nandi S, Brown AC. Characterizing cell migration within three-dimensional in vitro wound environments. *J Vis Exp* 2017. doi: 10.3791/56099
12. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 591-9. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12601.x
13. Sullivan TP, Eaglstein WH, Davis SC, et al. The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 66-76. doi: 10.1046/j.1524-475x.2001.00066.x
14. Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP, et al. Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *J Biomed Biotechnol* 2011; doi: 10.1155/2011/969618. doi: 10.1155/2011/969618
15. Experimental Animal Wound Models. Department of Pathology, Vanderbilt University School of Medicine and Research Service, Department of Veterans Affairs Medical Center, Nashville, Tennessee
16. Ansell DM, Campbell L, Thomason HA, et al. A statistical analysis of murine incisional and excisional acute wound models. *Wound Repair Regen*. 2014 Mar;22(2):281-7. doi: 10.1111/wrr.12148
17. Breuing K, Eriksson E, Liu P, et al. Healing of partial thickness porcine skin wounds in a liquid environment. *J Surgical Research* 1992;52:50-8. doi: 10.1016/0022-4804(92)90278-8
18. Galiano RD, Michaels VJ, Dobryansky M, et al. Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 485-92. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12404.x

19. Diegelmann RF, Lindblad WJ, Cohen IK. A subcutaneous implant for wound healing studies in humans. *J Surg Res* 1986; 40: 229-37. doi: 10.1016/0022-4804(86)90156-3
20. Kurkinen M, Vaheri A, Roberts PJ, et al. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Med* 1980; 43: 47-51
21. Greenhalgh DG. Models of wound healing. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26: 293-305 doi: 10.1097/01.bcr.0000169885.66639.b5.
22. Greenhalgh DG, Gamelli RL. Immunomodulators and wound healing. *J Trauma* 1987; 27: 510-4 doi: 10.1097/00005373-198705000-00009
23. Auerbach LJ, Galvez MG, De Clerck BK, et al. A novel mouse model for frostbite injury. *Wilderness Environ Med* 2013; 24: 94-104. doi: 10.1016/j.wem.2012.11.020
24. Durham DR, Fortney DZ, Nanney LB. Preliminary evaluation of vibriolysin, a novel proteolytic enzyme composition suitable for the debridement of burn wound eschar. *J Burn Care Rehab* 1993;14:544-51. doi: 10.1097/00004630-199309000-00009
25. Stricklin GP, Li L, Nanney LB. Localization of mRNAs representing interstitial collagenase, 72-kda gelatinase, and TIMP in healing porcine burn wounds. *J Invest Dermatol* 1994;103:352-8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12394926
26. Elmas O, Cevik M2, Demir T, Ketani MA. Effect of oral tamoxifen on the healing of corrosive oesophageal burns in an experimental rat model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Sep;19(3):351-6. doi: 10.1093/icvts/ivu185
27. Constantine BE, Bolton LL. A wound model for ischemic ulcers in the guinea pig. *Arch Dermatologic Res* 1986;278:429-31 doi: 10.1007/BF00418177
28. Ahn ST, Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: A new model in the rabbit ear. *Ann Plast Surg* 1990;24:17-23. doi: 10.1097/0000637-199001000-00004
29. Sank A, Chi M, Shima T, et al. Increased calcium levels alter cellular and molecular events in wound healing. *Surgery* 1989;106:1141-7; discussion 7-8.
30. Rudolph R, Suzuki M, Luce JK. Experimental skin necrosis produced by Adriamycin. *Cancer Treatment Reports* 1979;63:529-37.
31. DeLozier JB, Reaves L, King LE, et al. Brown recluse spider bites of the upper extremity. *South Med J* 1988;81:181-4. doi: 10.1097/00007611-198802000-00009
32. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plastic Surg* 2003; 30: 37-45. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00066-4
33. Brown RL, Breeden MP, Greenhalgh DG. PDGF and TGF-alpha act synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Surg Res* 1994; 56: 562-70. doi: 10.1006/jsre.1994.1090
34. Tsuboi R, Rifkin DB. Recombinant basic fibroblast growth factor stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *J Exp Med* 1990; 172: 245-51 doi: 10.1084/jem.172.1.245
35. Rerup CC. Drugs producing diabetes through damage of insulin secreting cells. *Pharmacol Rev* 1970; 22: 485-518.
36. Goodson WHd, Hunt TK. Deficient collagen formation by obese mice in a standard wound model. *Am J Surg* 1979;138:692-4. doi: 10.1016/0002-9610(79)90350-7
37. Levenson SM, Demetriou AA. Metabolic factors. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds). *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992:248-73.
38. Alvarez OM, Gilbreath RL. Thiamine influence on collagen during the granulation of skin wounds. *J Surg Res* 1982; 32: 24-31. doi: 10.1016/0022-4804(82)90180-9
39. Levenson SM, Kan-Gruber D, Gruber C, et al. Wound healing accelerated by *Staphylococcus aureus*. *Arch Surg* 1983; 118: 310-20. doi: 10.1001/archsurg.1983.01390030042007
40. Traeger T, Koerner P, Kessler W, et al. Colon Ascendens Stent Peritonitis (CASP) - a Standardized Model for Polymicrobial Abdominal Sepsis. *J Vis Exp* 2010; 46: 2299. doi: 10.3791/2299.
41. Corral CJ, Siddiqui A, Wu L, et al. Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblastic growth factor during ischemic wound healing. *Arch Surg* 1999;134: 200-5. doi: 10.1001/archsurg.134.2.200.
42. Serin ve Bayramiçli M. Experimental Rat Flap Models 2018; Available from: <https://www.intechopen.com/books/issues-in-flapsurgery/experimental-rat-flap-models>
43. Daniel RK, Wheatley DC, Priest DL. Pressure sores and paraplegia: an experimental model. *Ann Plast Surg* 1985; 15: 41-9. doi: 10.1097/0000637-198507000-00005.
44. Hyodo A, Reger SI, Negami S, et al. Evaluation of a pressure sore model using monoplegic pigs. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 421-8 doi: 10.1097/00006534-199508000-00025.
45. Laato M, Heino J, Kahari VM, et al. Epidermal growth factor (EGF) prevents methylprednisolone-induced inhibition of wound healing. *J Surg Res* 1989; 47: 354-9. doi: 10.1016/0022-4804(89)90147-9.
46. Curtsinger LJ, Pietsch JD, Brown GL, et al. Reversal of Adriamycin-impaired wound healing by transforming growth factor-beta. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1989;168:517-22.
47. Barbul A, Shawe T, Rotter SM, et al. Wound healing in nude mice: A study on the regulatory role of lymphocytes in fibroplasia. *Surgery* 1989;105:764-9.
48. Démarchez M, Hartmann DJ, Herbage D, et al. Wound healing of human skin transplanted onto the nude mouse. *Develop Biol* 1987;121:119-29. doi: 10.1016/0012-1606(87)90145-x.
49. Leibovitch SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair: A study with hydrocortisone and anti-macrophage serum. *Am J Pathol* 1975;78:71-100
50. Lefaix JL, Martin M, Tricaud Y, et al. Muscular fibrosis induced after pig skin irradiation with single doses