

Lenfatik Sistem Tarihesi'ne Yolculuk: Keşifler ve Gelişmeler*

A Journey through the History of the Lymphatic System: Discoveries and Developments

Meltem Çelik¹

¹Öğr. Gör., Kapadokya Üniversitesi, Kapadokya Meslek Yüksekokulu, Radyoterapi Programı, <https://orcid.org/0009-0001-4061-3296>

ÖZ

Vücudun verimli bir fonksiyon yürütmesinde ana unsur lenfatik sistem işlevselliğidir. Bağışıklık sistemi ile güçlü ilişki içinde olan bu sistem aynı zamanda sindirim sistemi ve sıvı homeostazisi ile de bağlantı kurar. Lenfatik sistem yapısı ve fonksiyonun anlaşılması ile hastalıklarında tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla tıp tarihinde yüzyıllardır araştırma konusu olmuştur. İnce ve sarmal yapılı lenfatik sistem, elemanlarının incelenmesindeki zorluklar nedeniyle uzun ve sürükleyici bir tarihe sahiptir. Pubmed Central, Scopus ve Google Akademik veri tabanları kullanılarak lenfatik sistem tarihesine ilişkin yapılan çalışmaların sistematik bir özetini sunmayı hedefleyen bu derleme makalesi MÖ XVI.yy'dan günümüze kadar uzanmaktadır. Yüzyıllarca Galen'in görüşlerinin doğrudan kabulü Vesalius ile son bulmuş ve XVII.yüzyıl birçok yeni buluşa imza atılması nedeniyle altın çağ olarak kabul edilmiştir. XVIII.yüzyılda Ruysch lenf kapaklarının işlevini, XIX.yüzyılda Mascagni lenfatik ağın ikonografisini yayınlamıştır. Comparini (1924-1999), karaciğer lenfatiklerinin illüstratif rekonstrüksiyonlarını gerçekleştirmiştir. Bu gelişmelerden sonra 2012 yılında farelerde yapılan bir çalışmada ilk kez lenfatik sistemi tanımlanmış ve 2017'de insanlarda varlığını kanıtlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Lenfatik sistem, Tarihçe, Lenfatik sistem

ABSTRACT

The main element in the efficient execution of the function of the body is the functionality of the lymphatic system. This system, which has a strong relationship with the immune system, also connects with the digestive system and fluid homeostasis. It has been the subject of research for centuries in the history of medicine in order to develop treatment strategies in diseases with the understanding of lymphatic system structure and function. The lymphatic system, which is thin and spiral, has a long and gripping history due to the difficulties in studying its elements. This review article, which aims to provide a systematic summary of the studies on the history of the lymphatic system using Pubmed Central, Scopus and Google Scholar databases, dates from the XVI century BC to the present day. The direct acceptance of Galen's views for centuries ended with Vesalius, and the XVII century was considered the golden age due to the signing of many new inventions. In the XVIII century, Ruysch published the function of the lymph valves, in the XIX century Mascagni published the iconography of the lymphatic network. Comparini (1924-1999) performed illustrative reconstructions of liver lymphatic. After these developments, the lymphatic system was described for the first time in a study conducted in mice in 2012 and proved its existence in humans in 2017.

Key Words: Lymphatic system, History, Lymphatic system

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 2023;13(3):529-542

DOI: 10.31020/mutfd.1339551

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 08 Ağustos 2023; Kabul Tarihi - Accepted: 15 Eylül 2023

İletişim - Correspondence Author: Meltem Çelik <meltem.celik@kapadokya.edu.tr>

Giriş

Lenfatik sistem tarihi, tıp camiasına önemli katkılar sağlamasıyla kritik bir öneme sahiptir. Interstisyel alanda ortaya çıkan günlük ortalama 1.5-2.5 lt ekstrasvasküler sıvının drenajını sağlayan lenfatik sistem, vücudu ağ gibi saran lenfatik damarlar, lenf düğümleri ve yardımcı organlardan oluşur.^{1,2} Lenf kelimesi bu sıvının berrak bir görünümüne sahip olması nedeniyle berrak akıntılar ile ilişkilendirilen bir varlığa benzetilen Yunan Nymph ve temiz kaynak suyu anlamında Roma Tanrısı Lympha'dan üretilmiştir.^{3,4} Doku-sıvı dengesinin sağlanmasında, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde ve sindirim sistemindeki yağların emiliminde önemli görevler içeren lenfatik sistem, lenfatik kapiller vasıtasıyla interstisyel alandan edindiği lenf sıvısını lenf düğümlerine ve toplayıcı kanallar vasıtasıyla da kan dolaşımına aktarır.⁵ Lenf sıvısının (lenfa) transportu, damarların yapısında bulunan düz kasların kontraksiyonu ve kapakçıklar vasıtasıyla gerçekleşir. Lenfatik sistem üzerine tarihler boyu süren çalışmalar yapılmış, dönemin bilgi eksiklikleri ile bazı elemanlar yanlış yorumlansa da sistem hakkında kitaplar ve makaleler yapılmış, moleküler özellikleri ile lenfözom günümüz en yeni ve modern haline ulaşıncaya dek çalışmalar devam etmiştir.³ Lenfatik sistem tarihçesine ilişkin literatür taraması yapıldığında çalışmaların az sayıda olması ya da belirli dönem ve keşiflerle sınırlı olduğu görülmektedir. Bu derleme çalışmasının amacı çeşitli veri tabanları kullanılarak konuya ilişkin gelişmelerin sistematik bir özetini sunmaktır.

Antik Mısır (MÖ 3100-MÖ 30)

MÖ XVI.yüzyıla ait Edwin Smith (1822-1906) tarafından yazılan Papirüs'ün 39.vakasında lenf düğümlerine ilişkin ilk bilgilerin yer aldığı düşünülmektedir.^{1,4} Edwin Smith Papirüsü dünyanın bilinen en eski cerrahi dökümanı olup Hiyeroglif sistemi ile yazılmıştır ve 48 vakadan oluşmaktadır. Smith, Amerikalı bir Mısır bilimcisidir ve 1862 yılında Thebe kalıntılarında olduğu düşünülen MÖ 1550-1600 tarihli papirüsü satın alarak çevirdiği çalışmaları 1906'da New York Historical Society'ye ulaştır. 1930'da James H. Breasted tarafından tercüme edilerek yayınlanmıştır. 1938'de Brooklyn Müzesi'ne gelen papirüsler 1948'de New York Tıp Akademisi'ne ulaşmıştır ve 2005' de "Eski Mısırda Tıp Tarihi" isimli sanat sergisinde gösteriye sunulmuştur.^{4,7,8} Bugün Leipzig Üniversitesi Kütüphanesi'nin özel kütüphanesinde muhafaza edilmektedir. Bendix Ebbell (1865–1941) tarafından Papirüs'ün 39. vakasında yer alan "şişme" terimi yerine "lenf düğümlerinin şişmesi" olarak tanımlanmasının Hiyeroglif'in olası doğru çevirisi olduğu vurgulanmıştır. Bu terimin lenf düğümlerine ilişkin muhtemelen ilk açıklama olduğu varsayılır.^{1,4}

MÖ VIII.Yüzyıldan Rönesans Dönemi'ne Kadar Gelişmeler

Lenf düğümlerinin Hiyerogliflerde ilk tanımından sonra M.Ö. V. yüzyılda Yunan asıllı hekim Hippocrates, Hipokrat Külliyyatı kitabında: "Bütün erkeklerin koltuk altında ve vücudun diğer birçok kısmında küçük ya da büyük bezler vardır " şeklinde tanımlama yapmıştır. Külliyyat'taki farklı İyon lehçeleri ve zaman zaman ortaya çıkan çelişkili içerik, Hipokrat'ın tek yazar olmadığını düşündürerek bu eser 'Hipokrat yazarına' atfedilir.¹ Hipokrat chylos (chylı)(şili) terimi ile *Peri Adenon*'da lenf düğümlerinin özellikle koltuk altı, kulak çevresi jugular venin yakınında, inguinal fleksurada, mezenterin ve böbreklerin yakınında görüldüğünden^{1,3-4,10,12} ve dokulardan emilen ichor adlı sıvıdan bahsetmiştir.^{3,11} Lenf düğümleri ve damarların fizyopatolojisine ilişkin üç temel kavram geliştirmiştir. Birincisi, lenfatik sistem damarlar ve bunların içinden geçtiği bezlerden oluşur. İkincisi, lenf düğümleri çok sayıda afferent damardan sıvı alır ve drenaj işlevi kesin olarak belirlenmiştir. Üçüncü olarak, lenf düğümleri ve lenfatik damarlar, enflamatuar sistemin bir parçası olarak tanımlanmakla birlikte bu açıklama lokal enfeksiyonlar sırasında büyümüş lenf düğümlerinin gözlemlenmesi üzerine dayandırılmıştır.^{1,11}

Aristoteles (MÖ 384-322)'in *Historia Animalium* adlı kitabında bir hayvan diseksiyonu esnasında gözlemlediği lenfatik damarların ilk raporlarından biri olduğu düşünülmektedir. Aristoteles hayvanları inceleyerek insan

vücudundaki görüşlerini bulgularına dayandırdı ve raporunda “lifler, sinirler ile kan damarları arasında yer alır ve renksiz sıvı içerir” yazmaktadır ancak 'lveç' (ines) olarak kullandığı kelime lifler olarak çevrilmiştir ve kelimenin kesin anlamı tartışmalı olduğundan, Aristoteles'in gerçekte neyi tarif ettiği belirsizdir.^{1,4,13}

Herophilos (MÖ 335-280) Aristoteles'ten sonraki ilk anatomistlerden olup bugün İstanbul-Kadıköy olan Kalkedon'da dünyaya gelmiştir. İnsanlar üzerinde yaklaşık 600 bilimsel diseksiyonlar gerçekleştirdiği bilinen Herophilos, çalışmalarıyla insan vücudunu meydana getiren yapıların nasıl çalıştığına dair daha önce keşfedilmemiş bilgiler sağlamıştır. Hepatik portal sistemi tanımlarken bu venin "bağırsaklardaki tüm emici damarları" aldığı sonucuna varmış ve muhtemelen buradaki lenfatik damarlara atıfta bulunduğu düşünülmüştür.¹³⁻¹⁴

Erasistratos (MÖ 304-250), yeni doğan keçilerin diseksiyonunda abdominal arterler kesildiğinde içinin sütle dolu olduğunu belirtmiştir ve bu yanlış yorum mezenterik lakteallerin ilk tanımıdır.^{3,13} Claidus Galenus (MS 131-192), yetişkin hayvanlarda yaptığı çalışmalarla Erasistratos'un bulgusunu reddetmiş ve *Anatomical Producers* adlı eserinde mezenterik lenf düğümlerini açıklamıştır.^{1,9} Galen'in hayvanlar üzerindeki çalışmalarını insanlarda yorumlaması dönemin ileri gelen hatalarından olup Galen'in ölümünden sonra dahi yaklaşık 15 yüzyıl boyunca araştırma temposunun batmasıyla bu yanlış inançlar savunulmaktaydı.⁹

Efesli Rufus'un MS I. ve II. yüzyıldaki hekimlik hayatı hakkında çok az şey bilinmektedir. Aksiller, inguinal ve mezenterik lenf düğümlerini tanımladığına dair kişisel yorumlar yaptığı bilinmektedir ve muhtemelen İskenderiye'de eğitim görmüştür.³ Eserlerinin çoğu Galen, Suda ve özellikle de Arap hekimler tarafından korunmuştur.¹

Paulus Aegineta (607-690) cerrahi uygulamada çeşitli aletlerle çalışmış ve ağrı kontrolü için, Klasik Yunanistan'dan beri bilinen mandragora veya mandragora'nın Morus alba ve hedera ile kombinasyonlarını kullanmıştır. Tepeden tırnağa cerrahi uygulamalarla ilgilenen Paul, ilk olarak Hippocrates ardından Celsus ile Amidalı Aetius tarafından gerçekleştirilen tonsillektomi ameliyatının, bir parmağıyla bademciği çıkarmak için mukozayı uygun aletlerle kazıyarak prosedürünü değiştirmiştir. Ayrıca alt servikal bölgede enfekte lenf düğümlerini cerrahi tekniklerle çıkaran ilk bilim insanı olarak tanınır.¹⁵

Avrupa'da, Greko-Romen döneminden sonra tıpta ilerleme Batı ve Doğu Roma imparatorluklarının çökmesiyle duraksamış, araştırmadaki başarılar daha çok Doğu ülkelerine yansımıştır. Hippokrates, Aristoteles ve Galenos'un kitapları IX. yüzyılda Araplar tarafından çevrilmesiyle Arap tıbbı, Hippokrates ve Galenos'un görüşlerini benimsedi.¹³ Müslümanlar Hipokrat, Dioskorides ve Galenos'un Yunan tıp bilgisine yedinci ve sekizinci yüzyıllardaki eserlerinin tercüme yoluyla erişerek şifa sanatlarında yer verdiler.¹⁶ İslam doktorları, özellikle İbn Sina (980-1037), Doğu'da Avrupa'dan daha yaygın parazit enfeksiyonlarına bağlı lenfödem hakkında ilginç açıklamalar getirmiştir.^{13,17} İbn Sina (Batı dilinde Avicenna) erken yaşta Hippokrates ve Galenos'un eserlerini okumuş ve on yedi yaşında kendi derslerini vermeye başlamıştır. Bu sebeple Buhara hükümdarının kütüphanesine erişim izni verilmiştir. Avicenna'nın eseri olan *el-Kânûn fit-Tıb* İslam dünyasında ve Avrupa'da XIII. yüzyıldan XVIII. yüzyıla kadar ders kitabı olarak kullanılmıştır.^{13,18}

Klasik dönem boyunca kaydedilen ilerlemenin aksine insan vücuduna duyulan ilgi, kültürel ve bilimsel duraklama nedeniyle Karanlık Çağ olarak da adlandırılan Orta Çağ'da azalmıştır. Bu dönemde konuya ilişkin çalışmalar az sayıda yapılmış olup önemli buluşlar Rönesans ile sağlanmıştır.¹

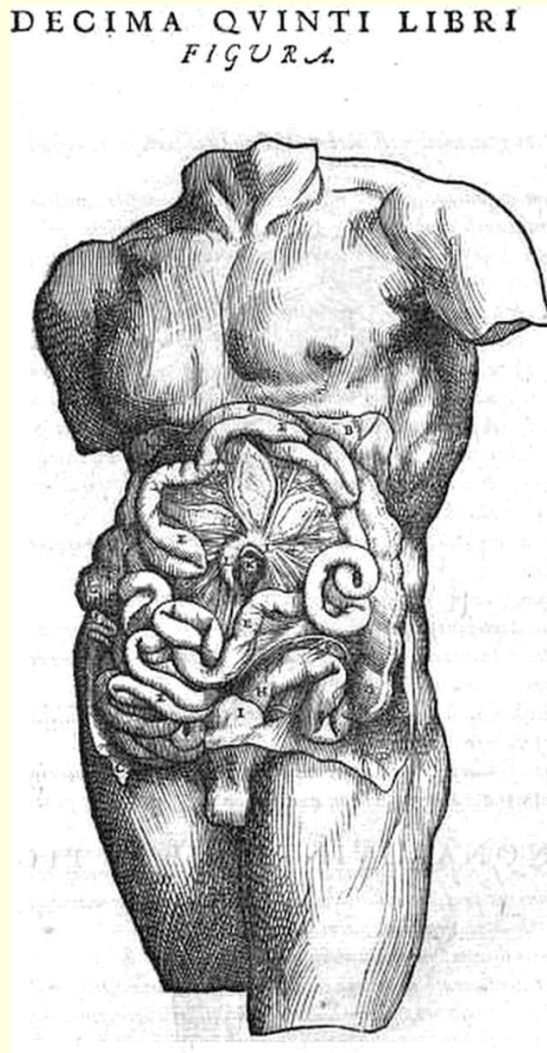
Rönesans Dönemi'nde Gelişmeler

Rönesans Dönemi'nin gelmesiyle birlikte sadece bilim adamları için değil, Leonardo da Vinci (1452-1519)¹⁹ ve Michelangelo Buonarroti (1475-1564) gibi sanatla anatomiye bir araya getirebilen sanatçılar için de yeni bir çağ başladı.²⁰

Nicola Massa (1499–1569), *Liber Introductorius Anatomiae* adlı eserin sekizinci bölümünde vena chylis'i tanımlayarak bir diğer buluşu olan pararenal lenfatiklere atıfta bulundu.^{3,22} Bununla birlikte vena chylis terimi vena cava ile eş anlamlı olup başka anatomistler tarafından da kullanılmaktaydı.³

Charles Étienne (1504-1564), arkadaşı Riviere ile yaptıkları *De dissection partium corporis humani libri tres* adlı çalışmada Riviere, Estienne'yi açtığı davada kendisinden intihal yaptığı ve yeterince itibar etmemesiyle suçladı. Çalışma 1538 yılında tamamlanmış ancak iki yazar arasındaki sürtüşme nedeniyle 1545 yılına kadar yayınlanamamış ve Vesalius'un *De Humanae corporis fabrica* adlı eseri 2 yıl önce Galen geleneğinin ilk eleştirel çalışması olarak yayınlanmıştır.²¹ Étienne abdominal organlarla damar sistemi ve portal veni açıkça ayırt ederek lakteallere atıfta bulunmuştur.¹³

Andreas Vesalius (1514-1564), mezenterin membranları arasında glandüler gövde adını verdiği yapıların mezenterik lenfatiklerin etrafında çok sayıda yer aldığına dikkat çekerek *De Corporis Humani Fabrica* adlı eserinde bu buluşuna yer vermiştir (**Şekil 1**).^{13,22}



Şekil 1. *De Corporis Humani Fabrica libri septem* kitap V şekil 10 sayfa 564: mezenterin membranları arasında glandüler gövde adını verdiği yapılar ve mezenterik lenfatiklerle ilişkisi (Irsick ve ark, 2019)

Çalışmaların ilerlemesiyle birlikte kardiyovasküler sistemde dolaşım terimi ilk kez Andrea Cesalpino (1519–1603) tarafından tarif edilmiş ve karaciğerin yerine kalbin esas organ olduğu gözlemlenmiştir.²³ Parisli ünlü cerrah Ambroise Paré (1510-1590) de Galen'in şilöz gelişimine ilişkin hipotezinde "Midede sindirim sonucu oluşan ve aslında çoğu zaman ince kremi bir lapa olan şilöz, badem sütü olarak bilinen bir sıvı oluşturur ve

bu sıvı bağırsak duvarından geçtikten sonra mezenterik damarlar yoluyla portal vene ulaştırılır” şeklinde açıklama yapmıştır.¹³

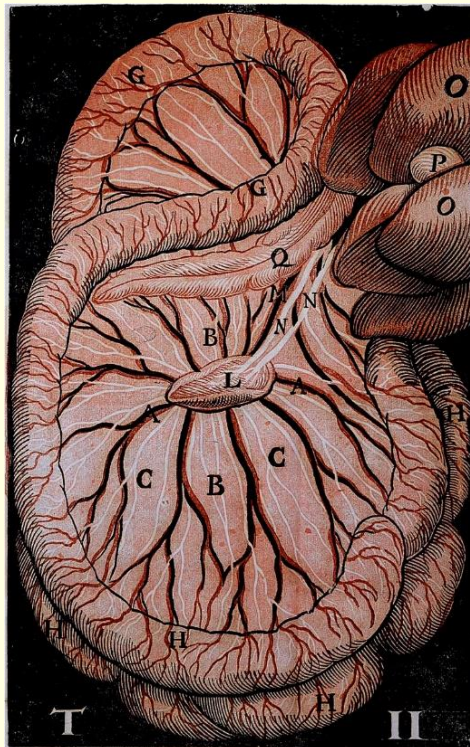
Bu dönemde sanat ile anatomi iç içe olup insan vücudu daha gerçekçi bir şekilde resmedilmeye başlanmıştır. Leonardo da Vinci'nin anatomik çalışmaları ve Michelangelo Buonarroti'nin heykelleri, anatomi ve sanat arasındaki ilişkiyi daha güçlü hale getirmiştir.^{3,13} Vesalius'un öğrencisi Gabriele Falloppio (1523-1562), otopsi çalışmalarında lakteallerin karaciğer ve akciğere gittiğini gözlemledi.²⁴ Bartolomeo Eustachi (1520-1564) atlarda tek yönlü kapakçıkları olan torasik kanalı tanımladığı ve 47 bakır levha üzerine yaptığı çizimleri *De dissensionibus ac controversiis anatomicis* adlı kitabında kullanmak üzere hazırlamasına rağmen yayınlanmadı.²⁴⁻²⁵ Bologna'da bir profesör olan Johannes Costaeus (1528-1603), meme bezlerinde tespit ettiği küçük beyaz damarlara “venae lactea” adını verdi.¹³

XVII. Yüzyılda Keşifler ve Gelişmeler

Vesalius'un çalışmalarındaki devriminden sonra edinilen bilgiler birikmiş olup XVII. yüzyıl, lenfatik sistemin araştırılması için birçok keşfin yaşandığı altın çağ olarak anılmaktadır.³ Bu dönemde lenf düğümlerine konglobet bezleri adı verilerek yalnızca salgılama görevi olduğuna inanılıyordu.³⁷

Hieronimus Fabricius of Acquapendente (1533-1619), dönemin embriyolojik çalışmalarında öncü olup Livorno tavuklarında bulunan ve onun adını taşıyan kloakal bursayı (bursa Fabricii) 1621 yılında yayınlanan embriyoloji çalışması *De formatione ovi et pulli*'nin ilk bölümünde açıklamıştır.²⁶⁻²⁷ Bruce Glick ve Timothy Chang 1956'da bu yapının lenfosit B hücrelerinin gelişimi ve antikor üretiminde önemli bir rol oynadığını keşfetmişlerdir.²⁸

Gaspare Aselli (1581-1625), lenfatik damar sistemini resmi olarak ilk tanımlayan kişi olarak bilinir ve iyi beslenmiş bir köpeğin diseksiyonunda gözlemlediği beyaz demetleri ilk bakışta otonom sinirler olarak yorumlamıştır.⁶ Araştırmalarına farklı hayvanlarda da devam eden Aselli, her durumda beslendikten sonra belirginleştiğini fark ettiği bu süt içeren veya beyaz venler olarak belirttiği yapılar 1627'de *De Lactibus sive Lacteis Venis*'de sindirilmiş besin olarak taşınan şili'yi açıklamıştır (**Şekil 2**).²⁹⁻³⁰



Şekil 2. *De Lactibus sive Lacteis Venis*, süt içeren damarlar veya beyaz venler (Irsick ve ark 2019)

1628 yılında Fabrice de Peiresc (1580-1637) ve Pierre Gassendi (1592-1655), iyi beslenmiş bir suçlunun idamından 2 saat geçtikten sonra laktaelleri inceledi.²⁴ 1634 yılında Johann Vesling (1598-1649) *Syntagma anatomicum*'unda insan kavrularında hem laktaelleri hem de torasik kanalı keşfetmiş ancak bu ikisinin birleşimini açıklayamamıştır.^{3,13,24,31}

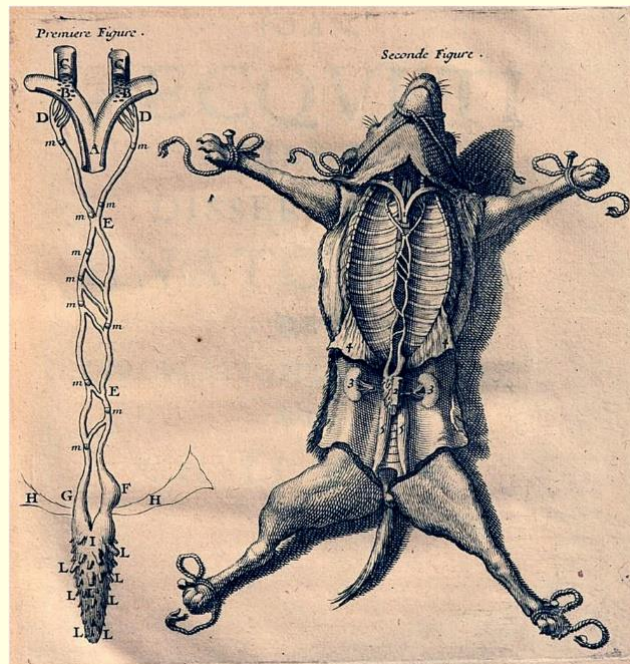
Kan dolaşımı kaşiflerinden William Harvey (1578-1657), lakteallerdeki şili ve torasik kanaldan subklavyen vene geçişini redderek besinlerin bağırsaktan kan dolaşımına geçişinde daha geniş bir yorum gerekliliğini savundu.^{1,3,30}

Paris Tıp Fakültesi'nde profesör olan Jacques Mentel (1599-1671) canlı köpek diseksiyonunda mezenterik lenfatiklerin kan dolaşımına erişmeden önce torasik kanalda sonlandığını 1629'da keşfetmiş ancak hiçbir zaman yayınlamayı Pecquet'nin kitabının ikinci baskısına eklediği bir raporda gözlemlerini açıklamıştır.^{13,34}

Maksillar sinüs keşfiyle anılan Oxford'da eğitim alan cerrah ve anatomist Nathaniel Highmore (1614-1685), gastro-intestinal sistem boyunca dağılmış olan ve lakteal olarak adlandırdığı, ancak seröz lenf damarları olduğu anlaşılan damarları sorgulamış ve bu damarların mezenterik venlerden farkını ortaya koymuştur.^{33,35}

Alexander Read (1580-1641), 1650 yılında Londra'da yayınlanan *The manual of the anatomy, or dissection of the body of the man* adlı eserinin dördüncü baskısında o dönemde edinilen tıbbi bilgilerini özetlemiştir. Dokuzuncu ve onuncu bölümler sırasıyla mezenter ve lakteal damarlar ile ilişkili olup bu baskı Aselli'nin keşfinden yirmi beş yıl sonra, Pecquet'nin bulgularından sadece bir yıl önce yayımlanmıştır. Bu baskıda lakteal damarları açıkça ifade ederek bu damarların mezenterdeki şili'yi karaciğere doğru taşıdığını göstermiştir. Read o dönemde, XVII. yüzyılın Galen görüşüne bağlı bir fizyoloji tanımlamış, bir yıl arayla Jean Pecquet konuya ilişkin bilgileri düzenlemiş ve Jan van Horne (1621-1670) 1652 yılında *Novus ductus chyliiferus*'de torasik kanalın lenfatik kapakçıklarını konu edinmiştir.^{3,13}

Bir diğer önemli katkı da Jean Pecquet (1624-1674) tarafından olup bir köpek diseksiyonu esnasında kalbi çıkardığında vena cava superior'dan çıkan beyaz bulanık sıvıyı fark ettiğinde çalışmalarına hız katarak lakteallerin karın seviyesinde torasik kanala bağlandığını ayrıca şilin karaciğere gitmeyip torasik kanal vasıtasıyla devam ederek vena cava superior ile vena jugularis'in birleşim yerinde venöz sisteme yönlendiğini keşfetti ve *Experimenta nova anatomica*'da açıkladı (**Şekil 3**).^{13,37}



Şekil 3. *Experimenta nova anatomica*, torasik kanal ile venöz sistem arasındaki bağlantı (Irsick ve ark 2019)

Thomas Bartholin (1616-1680), karaciğer ile bağırsak dışında lenfatiklerin topografisini genişleterek araştırmalarında iki tür kan damarı keşfetti: birinci tür, ince bağırsak mezenterinden gelen süt benzeri bir sıvı içeren iyi bilinen damarlardan; ikinci tür, karaciğerden gelen su benzeri bir sıvı içeren damarlardan oluşmaktaydı.³ Her iki sıvının da torasik kanala ve sonuçta dolaşıma yönlendiği bildirilmişti ve bu da onların karaciğere girmediklerini açıklamaktaydı. Son olarak, mezenterik damarlardan kaynaklanan şili, Bartolin tarafından ilk kez "vasa lenfatica" terimi benimsenerek sistemik damarlarda dolaşan berrak sıvıdan ayrıldığı belirlendi, böylece doğru lenf dolaşımı ispat edildi.^{3,13,42}

Bartholin'in öğrencilerinden Niels Stensen (1638-1686), parotis kanalının keşfiyle bilinmesinin yanı sıra Jan Swammerdam (1637-1680) ile lenfatikleri de araştırdı.³² 1675 yılında *Lymphaticorum varietas* adlı çalışmasında köpeklerde lenfatik ağın geniş bir çeşitliliğini açıkladı. Ayrıca, 1662 yılında Bartholin'e yazdığı bir raporda, torasik kanal ve lenfatik damarlar arasındaki ilişkiyi açıkladı. Stensen bu raporda, torasik kanalın ve sol jugular lenfatik kanalının sol subklavyen ve internal juguler venlerin kesiştiği noktada kapakçıkların olduğunu ve aynı yönde birleştiğini yazdı. 1662-1663 arasında Jan Swammerdam ile yaptıkları *Diversity of lymphatic ducts* adlı çalışma 1675 yılında yayınlanmış olup köpeklerde boynun sol tarafında vena cava ile lenfatik kanalın birleşim yerleri yakınında gözlemlendiği birçok farklılıktan bahsetmiştir.¹³

Olaus Rudbeck (1630-1702) Uppsala Üniversitesi'nde öğrencilik yıllarında küçük hayvanları inceledi ve bağırsaklar ile kan dolaşımı arasındaki lenfatik bağlantıyı keşfederek sindirilen besinleri torasik kanal yoluyla kan damarlarına taşıdı. Lenfatik damarlar üzerinde çalışarak akış yönünü gözlemleyebildi. William Harvey'in kan dolaşımıyla ilgili geliştirdiği teorisini doğrulayan bulgularını 1652 baharında Kraliçe Christina'ya ithaf etti. 1653 yılında, üzerinde çalıştığı *Nova exercitatio anatomica exhibens Ductus Hepaticus Aquosus et Vasa Glandularum Serosa*'yı gözden geçiren bir monografi yayınladı.³⁶⁻³⁷

XVIII.Yüzyılda Buluşlar ve Lenfatik Enjeksiyon Yöntemleri

Aydınlanma Çağı'nın bilim insanlarından Hollandalı Frederik Ruysch (1638-1731), dönemin en dikkate değer kaşiflerindedir. Amsterdam Cerrahlar Loncası'nda anatomi eğitmeni olarak 65 yıldan fazla süre görev yapan Ruysch, infaz edilen suçluları anatomi laboratuvar ortamında incelemiş ve hocası Van Horne (1621-1670) tarafından lenfatik sistem üzerine araştırma yapması istenmişti. Ruysch, lenfatik kapakların önceki araştırmacılar tarafından görselleştirilmediğini ve lenfatik sistemin bilgisinin sınırlı olduğunu fark etti. Lenfatik damarlar dahil olmak üzere insana ait anatomik yapıların koruma yöntemlerini geliştirdi ve gliserol ile cıva sülfürünü en küçük damarlara bile enjekte etti. Bu yöntemle gerçeğe uygun görünüme sahip iyi korunmuş kadavraları inceleyebildi. Lenfatik damarlara küçük bir tüp yerleştirerek havayla şişirerek birden fazla yarım ay şeklinde kapakçığın gözlemlenmesine ve akış yönünün anlaşılmasında çığır açan bir keşif oldu. Sonuçlarını 1744' de *Dilucidatio valvularum in vasis lymphaticis et lacteis* adlı kitabında sergiledi.^{1,3,13,38} Bu araştırmanın lenfatik sistemde çığır açan diğer araştırmalarına atıfta bulunulduğu düşünülmektedir.¹

XVII.yüzyılda lenfatik sistemin karaciğer merkezli (hepatocentrism) Galen'e dayalı inanışın yıkılmasıyla kalp merkezli (cardiocentrism) modele geçiş, kalbin vücuttaki temel fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur. O dönemde karaciğer ve işlevleri üzerine bilgilerin yenilenmesi, muhtemelen Romalı cerrah Giovanni Guglielmo Riva (1627-1677)'nin XVII. yüzyıldan kalma "Il Fegato" ("Karaciğer") tablosunda görülmektedir. İtalyan asıllı hekim Riva, özellikle lenfatik sistemin keşfine ve hematopoez çalışmasına büyük ölçüde katkı sağlamış olup 1668'de hayvanlardan insanlara kan nakli gerçekleştirmiştir.^{39,60}

Mikroskobik anatominin kurucusu olarak kabul edilen İtalyan bilim insanı Marcello Malpighi (1628-1689), henüz yeni icat edilen mikroskobu kullanarak anatomi, histoloji ve patolojide en küçük detayları ortaya çıkarmada büyük değer taşıdı.⁴⁰ Malpighi, çoğu organın glandüler yapı (lenf düğümleri) içerdiğine ve her organın spesifik işlevini düzenlediğini düşünüyordu. Dalak anatomisi üzerine yaptığı araştırmada da aynı

mantığı uygulayarak kırmızı ve beyaz pulpa adını verdiği iki anatomik bölüm keşfetti. Hastalık durumlarında glanduler yapının boyutlarının değiştiğini fark etti ve dalak bezlerinin günümüz bilgilerine göre lenfatik sisteme karşılık gelen geniş bir salgı bez sistemi bileşeni olduğunu savunduğu çalışmasını 1666 yılında *De Viscerum Structura*'de açıkladı.^{3,13,41}

Fransız anatomist Raymond Vieussens (1641-1715), kalp ve sinir sistemi anatomisi konusunda daha fazla buluşa sahip olmayı başardı ve 1706'da *Nouvelles Découvertes sur le Coeur* adlı çalışması yayınlandı.¹

William Hunter (1718-1783), lenfatiklerin ve lakteallerin aynı emici güce sahip iki farklı nitelikte lenf damar ağı oluşumuna katılan yapılar olduğunu kabul ederek bir atardamar ya da toplar damara yapılan enjeksiyonun çevredeki bağ dokusuna nüfus etmesi durumunda çok yaygın olarak yerel lenfatikleri doldurduğunu biliyordu. Ağırılığı lenfatikleri kolaylıkla doldurduğu için cıva en elverişli maddeydi ve cıva enjeksiyonu Sheldon, Mascagni ve hatta XIX. yüzyılın ortalarına kadar Sappey'in de tercih ettiği bir yöntemdi. Hunter çalışmalarıyla lenfatikler üzerine önemli fizyolojik sonuçların doğmasına olanak sağlamıştır: (i) venlerin zıddına, lenfatikler arterlerle devamlı değildir (ii) lenf sıvısı, ekstrasvasküler ve hücre dışı interstisyel sıvıdan köken alır (iii) venler gibi lenfatikler kalp atışından kaynaklanan basınçtan yararlanmaz (iv) lateral itme gücüne ihtiyaç duyar (v) lenf akışının yönü kapaklar tarafından belirlenir. Bu buluşlarıyla bilime sağladığı katkılar sayesinde William Hunter, 1769'da Copley madalyası almaya hak kazanmıştır.^{2-3,42} Hunterian Koleksiyonu'nda Numune 12.17, torasik kanalın cıva ile doldurulmuş güzel bir örneği olup üzerinde "Muhtemelen bugüne kadar enjekte edilmiş en büyük ve en görkemli göğüs kanallarından biri (1770)" şeklinde yazmaktadır (**Şekil 4**).⁴²



Şekil 4. Hunterian Koleksiyonu Numune 12.17 (McDonald ve Russell 2018)

John Hunter (1728-1793), daha çok lenfatiklerin emici olup olmadığı sorusu daha fazla ele aldığı bir konu olup aynı zamanda anjiyogenez kavramıyla da ilgilenen ve lenfatikler üzerine William Hunter ile diğer iki anatomi uzmanı William Hewson ve William Cruikshank çeşitli hayvan türlerini incelemiştir.^{2,40,43} Hewson, balıklarda lenf düğümlerinin bulunmadığını, kuşlarda az sayıda olduğunu ve memelilerde yaygın olduğunu bildirmiştir.⁴⁴ Cruikshank, 1786'da *The Anatomy of the Absorbing Vessels of the Human Body* adlı çalışmada

lenfatik ağların güncellenmiş görselleri ile insanda memenin lenfatik drenajını ayrıntılı bir cıva enjeksiyonu takibi ile yayınladı.³

Bağırsakların lenfatik ağı, Alman anatomist Johann Nathanael Lieberkühn (1711-1756) tarafından geniş ölçüde araştırıldı. Lieberkühn, mikroskopik enjeksiyonlar ve korozif preparasyonlar vasıtasıyla bağırsak villuslarında laktaellerin varlığını gözlemledi. Bu keşifleri 1745 yılında yayımlanan *Dissertatio anatomico-physiologica de fabrica et actione villorum intestinorum tenuium hominis* adlı eserinde açıkladı.² Bununla birlikte, İsviçreli Johann Conrad Peyer (1653-1712), *Exercitatio anatomica-medica de glandulis intestinorum earumque usu et affectionibus* adlı eserinde, ince bağırsak mukozasında foliküler agregasyonu tanımladı ancak daha sonra bu birikintilerin lenfatik doku olduğunu ve enterik immün sistemin bir parçası olduğu anlaşılmıştır.^{2,59}

Alexander Monro II (1733-1817), Berlin'de 1758'de yayınlanan kısa makalesinde lenfatiklerle ilgili iki tartışmalı gözlemden bahsetmiş olup 1761 ve 1770' de basılan *De Venis Lymphaticis Valvulosis*'de lenfatik sistemin genel iletişimini William Hunter'ın değil kendisinin ilk kez doğru bir şekilde tanımladığını iddia etmiştir.³

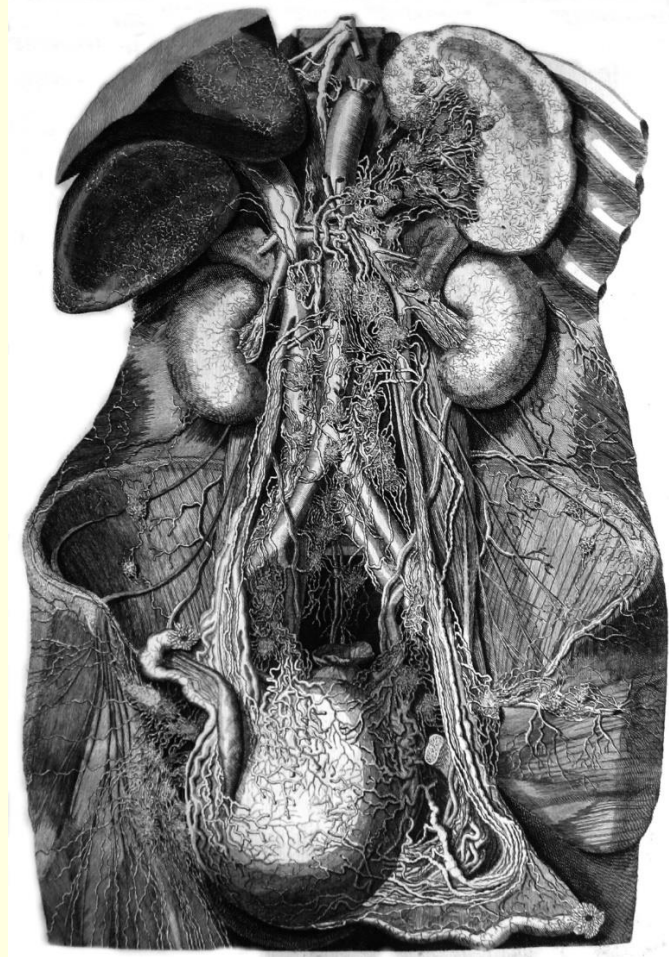
Johann Friedrich Meckel the Elder (1724-1774) lenfatik sisteme ilgisinin Alexander Monro II (1733-1817) ile olan ilişkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Meckel'in uzun süreli konuğu olan Alexander Monro I (1697-1767) ise Hermann Boerhaave'nin öğrencisi olarak tanınmış bir bilim insanıydı. Monro I, daha sonra Meckel'in öğrencisi Johann Gottlieb Walter (1734-1818) tarafından benimsenecek olan lenfatik boyama yöntemi için bir yapı oluşturdu. Monro ve Meckel'in ürünü olan bu çalışma, 1757 yılında *De vasis lymphaticis glandulisque conglobatis* adında tez olarak von Haller'e gönderildi ve 14 yıl sonra Almanca olarak yayınlandı. Meckel bu kitabı Giovanni Morgagni (1682-1771)'ye adadı. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque* adlı kitabının 5. cildini on yıl önce Meckel'e ithaf etmesiyle dikkat çeken Morgagni, tüm anatomistleri bulgularını yayınlamaya çağırdığı için Meckel'i örnek olarak kullandı. Çalışma kendisine adanmış olmasına rağmen, Meckel bu talebi reddetti.⁴⁵

Antonio Leprotti 1731'de lenfatik sistem üzerine yaptığı araştırmaları bir tez olarak yayınladı. John Hunter ve Giovanni Sografi de benzer çalışmalar yaparak kan ve lenfatik damarlar arasında doğrudan bir ilişki olmadığını bildirdiler. Giovanni Battista Bianchi 1743'te *De lacteorum vasorum positionibus, et fabrica*'yı yayınladı ve 1743'te Giovanni Antonio Badariotti, 1748'de Giovanni Battista Bologna ve 1752'de Giuseppe Prato'nun eserlerinde laktealler üzerine bir araştırma yaptı. 1784'te Giacomo Rezia, *Specimen observationum anatomicarum, et pathologicarum*'u laktealler ve lenf düğümleri hakkında kişisel düşünceleri ile lenf damarlarının tarihini içeren bir araştırma yayınladı.³

XIX. Yüzyıldan Günümüze Keşifler

Paolo Mascagni (1755-1815), 1787'de yayınladığı *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia* adlı çalışmasıyla lenfatik sistemi ayrıntılı ve doğru bir şekilde temsil ederek "anatominin prensi" ünvanı almıştır (**Şekil 5**).^{1,3} Mascagni, daha önceki araştırmacıların yöntem ve sonuçları üzerinde birçok deneyler yaparak meydana getirdiği çalışmasında insan anatomisi ve fizyolojisi üzerinde ilerlemenin yolunu açtı. Modern teknolojinin avantajlarından yoksun çağda yaptığı araştırmaların mükemmelliği günümüze kadar yansımıştır. Mascagni, bir ucu 90 derece açı yapmış ince basit bir cam tüp ve cıva yardımıyla tüm lenfatik damarların yaklaşık yüzde ellisini keşfetmiş ve yüzeysel ile derin lenf damarlarını tartışarak doğrudan emilim fonksiyonu olduğunu kanıtlamıştır. Renkli enjeksiyonlar aracılığıyla lenfatik ve sistemik damarlar arasındaki bağlantıları göstermiş, lenfatiklerle venler arasında anastomoz olduğu inancını da yıkarak iki sistem arasında torasik kanalın venöz sistemine katıldığı noktadan başka bir bağlantı olmadığını ispatlamıştır. Mascagni, vücudun farklı bölgelerinde daha önce varlığı bilinmeyen lenfatik damarları keşfetmiş, bir veya daha fazla lenf

düğümünden geçtiğini belirlemiştir. Lenfatik sistemin anatomisi, fizyolojisi ve patolojisi ile immün sistemdeki rolünü açıklamıştır. Ölümünden sonra bulunan tasarıları Andrea Vaccá-Berlinghieri (1772-1826), Giacomo Barzellotti (1768-1839) ve Giovanni Rosini (1776-1855) tarafından Mascagni'nin büyük anatomisi olan *Anatomia universa* 'da toplanmış olup bu eserde sadece lenfatik sistem değil birçok anatomik yapı özenle resmedilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁷



Şekil 5. Paolo Mascagni *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia* adlı eserinden orijinal plaka, Pisa Üniversitesi (Natale ve ark 2017)

Regolo Lippi (1776-1854), *Illustrazioni fisiologiche e patologiche del sistema linfatico-chilifero mediante la scoperta di un gran numero di comunicazioni di esso col venoso*'de venler ve lenfatikler arasındaki bağlantıya ilişkin veriler yayınlamak şunları açıklamıştır: (i) bazı lenfatikler arterlerden köken alabilir; (ii) venöz sistem hem arteriyel hem de lenfatik kapillerlerden köken alır; (iii) bazı laktealler pelvik ve üretere açılan, "chilopojetici-oriniferi" olarak adlandırılan, lumbal bölgedeki özel lenf düğümlerine ulaşır; (iv) alt karın bölgesinin birçok lenfatik damarı bölgesel venlere açılır. Bu çalışması 1829 yılında Paris Bilimler Akademisi'nin De Monthyon tarafından kurulan *Experimentale Prix de physiologie*'yi kazandı. Bununla birlikte, Lippi'nin deneyleri, Bartolomeo Panizza (1785-1867) tarafından 1830 yılında yayınlanan *Osservazioni antropozootomica-fisiologiche* adlı çalışmada güçlü bir şekilde eleştirildi.^{3,48}

Vincenz Fohmann (1794-1837), en küçük lenfatik damarları keşfetmek için civa enjekte ederek edinimlerini *Anatomische Untersuchungen über die Verbindungen der Saugadern mit den Venen* ve *Das Saugadersystem der Wirbelthiere* adlı çalışmalarında sundu. Hazırladığı preparatlar Heidelberg ve Liège müzelerinde korunmaktadır.³ Nörobilimde dönemin öncü bilim insanlarından Samuel Thomas von Sömmerring (1755-

1830), 1795' de yayınladığı *De morbis vasorum absorbentium corporis humani* adlı çalışmasında lenfatiklerin patolojik özelliklerini konu edinmiştir.^{3,49}

Marie Sappey (1810-1896) Fransız anatomist olarak bilinir ve özellikle deri ile memenin lenfatikleri konusunda bilimi aydınlatmıştır. Sappey'in cıva enjeksiyonu kullanarak geliştirdiği çalışması kusursuz kabul edilerek günümüzde hem anatomistler hem de klinisyenlere kaynaklık etmeye devam etmektedir. Sappey'den sonra anatomist Gerota, cıva enjeksiyonlarının yerini mavi renkli bir kontrast madde geliştirdi.⁵¹ Sappey, araştırmalarını *Anatomie, Physiologie, Pathologie des vaisseaux lymphatiques* adlı eserde yayımlamış olup lenfatik damarlardaki kapakçıkları sayabilme yeteneğine sahipti.^{1,3} Spesifik olarak, kolu drene eden ve aksillayı atlayan alternatif bir lenfatik yol önce 1787'de Mascagni tarafından ve sonra 1874'te Sappey tarafından yine cıva enjeksiyonu kullanarak yapılmış ve Mascagni-Sappey (M-S) yolu adı verilmiştir.⁵⁰⁻⁵¹

Alfred Biesiadecki (1839-1889) deride lenfatiklerin dağılımını ilk kez tanımlayarak ter bezlerinde meydana gelen bir morfolojik değişimin nasır, siğil ve fil hastalığına neden olabileceğini düşünmüştür.⁵²

Bu gelişmelerin ardından, Alman hekim Carl Ludwig (1816-1895) 1858 yılında lenfatik sıvının kapiller duvarından kaynaklanan intrakapiller basınç tarafından başlatılan bir kan filtrasyonu olduğunu savundu. Alman fizyolog Rudolph Heidenhain (1834-1897) bundan farklı düşünmekteydi. 1891 yılında, lenfatik sıvının lenfatik endotelyum aracılığıyla aktif olarak salgılandığını düşündü ve İngiliz fizyolog Ernest Starling (1866-1927), lenfatik sıvının hidrodinamik ve osmotik kuvvetler arasındaki denge nedeniyle kapiller duvarının geçişindeki sıvı hareketinden kaynaklandığını gösterdi.¹

William Sampson Handley (1872-1962), lenfatik bozukluklarda cerrahi tedaviye önemli katkılarda bulunmuş ve 1908 yılında yapmış olduğu çalışmada meme kanseri ameliyatı sırasında kolda herhangi bir ödem oluşmadan aksillar venin bağlanması veya eksizyonunu tarif etmiştir.^{53,54}

Paul Patek, 1939' da kardiyak lenfatik sisteme ilişkin etkileyici çalışmasını yayımlayarak memelilerde kardiyak lenfatik sisteminin kalbin her üç katmanı olan subepicardium, myocardium ve subendocardium'u perfüze ettiğini, kardiyak lenf sıvısının subendocardium'dan çıktığını ve myocardium'un içinden geçerek lenf düğümlerine drene olduğunu kanıtladı.¹⁻²

Profesör Miltiadès Papamiltiadès (1910-1987), tanınmış bir Yunan anatomist olarak lenfatik sistemin çoklu bileşenleri üzerine yaptığı araştırmalarla ünlüdür. Solunum sisteminin lenfatiklerini ilk kez Papamiltiadès tanımlamıştır: pulmoner arter lenfatikleri, pulmoner bronşlar ve pulmoner segmentler. Ayrıca akciğer anatomisi ve kadın genital organlarındaki lenfatikleri de detaylı olarak incelemektedir. Ek olarak, lenfatik sistem ve insan vücudu ile ilgili başka bölümler hakkında önemli gelişmeler elde etmiştir.¹

Leonetto Comparini (1924-1999), insanlarda lenfatik damarların duvarlarını araştırmış ve lenfatik kılcal damarlar, ön toplayıcı lenfatik damarlar ve toplayıcı lenfatik damarlar olarak üç tipe ayırmıştır.³⁻⁴ Lenfatik valflerin lenfatik damarlar boyunca düzensiz bir şekilde dağıldığını ispat etmiştir. Ardından Comparini, lenfatik duvarın sarmal olarak düzenlenmiş kas elemanlarını göstermiştir. 1958 yılında, karaciğerin lenfatiklerinin ayrıntılı olarak illüstratif rekonstrüksiyonlarını sağlamıştır. Üç boyutlu grafik görselleştirmeler, özellikle histolojik preparatlara dayanan grafik rekonstrüksiyonlardan yararlandıklarından dolayı son derece orijinal olarak kaldı. Bu rekonstrüksiyonlar lenfatik sistemin çevresindeki arteriyel ve venöz damarlar ve safra kanalları ile ilişkisini ortaya koymuştur.^{1,3}

Bu etkileyici gelişmelerden sonra, merkezi sinir sistemi hakkında yeni keşifler yapıldı. 2012 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ilk kez önerilen ve atık temizleme sistemi olan "glenfatik sistem" insan beyninde de 2017 yılında öncü araştırmacılar tarafından belgelenmiştir.^{56,58} Bu sistem, çözünebilir atık proteinler ve metabolitlerin drene edilmesi için astrosit hücreleri tarafından oluşturulan perivasküler tünelleri

kullanan bir beyin atık temizleme sistemidir. Böylelikle, glikoz, lipitler, büyüme faktörleri ve nöromodülatörler gibi önemli moleküllerin dağılımını kolaylaştırır. İlginç bir şekilde, yeni çalışmalar lenfatik aktivitenin uyanıklık haline göre uyku sırasında önemli ölçüde daha aktif olduğunu göstermektedir.⁵⁵

Sonuç

Lenfatik sistemde mevcut bilgilere temel katkılar sağlayan derlemede keşifler tarihsel olarak tanımlanmıştır. İlk buluşlar muhtemelen M.Ö. 1550-1600 civarında lenf nodlarından Mısır hiyerogliflerinde bahseden antik Mısırlılar tarafından yapıldığı varsayılmaktadır. Bundan sonra Hipokrat ve onun öğretisiyle yetişen bilim insanları lenf nodlarını ve lenfatik sistemin işlevlerini açıkladılar ve ardından birçok araştırmacı lenfatik sistem hakkında bilime önemli katkılar sağladı ve Andreas Vesalius insanlar üzerindeki çalışmalarıyla 1543' de yayınladığı eseri *De Humani Corporis Fabrica* ile devrim yarattı.

1622 yılında Gaspare Aselli köpeklerde yapmış olduğu çalışmada ince ve beyaz demetler gözlemledi. Aydınlanma Çağı'nda, Frederik Ruysch (1638–1731) insanlarda lenfatik damarlardaki kapakları tanımladı ve böylece lenfatik akış yönünü izledi. Olaus Rudbeck, bağırsaklar ile kan dolaşımı arasındaki lenfatik bağlantıyı keşfederek sindirilen besinleri torasik kanal yoluyla kan damarlarına taşıdı 1666 yılında Marcello Malpighi dalakta kırmızı ve beyaz pulpa adında iki anatomik bölüm tanıttı ve 1784 yılında Paolo Mascagni, tüm lenfatik ağı gösteren ikognografisini yayınladı.

Bu önemli katkılardan sonra, merkezi sinir sisteminin temizleme sistemi fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu 2012 yılında lenfatik sistem olarak bildirildi. Bu sistem 2017 yılında ilk kez insan beyininde tanımlandı ve aynı zamanda meningeal lenfatik ağ ilk kez belgelendi.

Bu çalışma, lenfatik sistem üzerine yapılan araştırmaların tarihsel gelişimine dair bilgiler içermektedir. Günümüzde, bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması, yerli ve yabancı kaynaklardan elde edilen bilgilerin analiz edilmesi, lenfatik sistemin vücuttaki işlevinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni keşiflere kaynaklık edebilir.

Bilgi

Çalışma için herhangi bir kişi veya kurumdan yardım alınmamıştır. Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. van Schaik CJ, et al. The lymphatic system throughout history: From hieroglyphic translations to state of the art radiological techniques. *Clinical Anatomy* 2022;35(6):701-10. DOI:10.1002/ca.23867
2. Loukas M, et al. The lymphatic system: a historical perspective. *Clinical Anatomy* 2011;24(7):807-16. DOI: 10.1002/ca.21194
3. Natale G, Bocci G, Ribatti D. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. *Journal of Anatomy* 2017;231(3):417-29. DOI:10.1111/joa.12644
4. Janardhan HP, Jung R, Trivedi CM. Lymphatic System in Organ Development, Function, and Regeneration. *Circulation Research* 2023;132(9):1181-1184. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.123.322867
5. Munn LL, Padera TP. Imaging the lymphatic system. *Microvascular Research* 2014;96:55-63. DOI:10.1016/j.mvr.2014.06.006
6. Suami H. Lymphosome concept: Anatomical study of the lymphatic system. *Journal of Surgical Oncology* 2017;115(1):13-7. DOI:10.1002/jso.24332
7. Hayırlıdağ M. Mısır Tıbbının Gizemi Papirüsler. *Akademik Tarih ve Araştırmalar Dergisi* 2021;4(4): 68-86.
8. Silva Veiga PA. *Health and Medicine in Ancient Egypt: Magic and Science* 2009. DOI:10.30861/9781407305004
9. Malomo AO, Idowu OE, Osuagwu FC. Lessons from History: Human Anatomy, from the Origin to the Renaissance. *International Journal of Morphology* 2006;24(1):99-104.
10. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Historical review of breast lymphatic studies. *Clinical Anatomy* 2009;22(5):531-6. DOI:10.1002/ca.20812
11. Crivellato E, Travan L, Ribatti D. The Hippocratic treatise 'On glands': the first document on lymphoid tissue and lymph nodes. *Leukemia* 2007;21(4):591-2. DOI: 10.1038/sj.leu.2404618
12. Crivellato E, Ribatti D. A portrait of Aristotle as an anatomist: historical article. *Clinical Anatomy* 2007;20(5):447-85. DOI:10.1002/ca.20432

13. Irschick R, Siemon C, Brenner E. The history of anatomical research of lymphatics — From the ancient times to the end of the European Renaissance. *Annals of Anatomy* 2019;223:49–69. DOI:10.1016/j.aanat.2019.01.010
14. Reverón R. Herophilus, the great anatomist of antiquity. *Anatomy* 2015;9(2):108-11. DOI:10.2399/ana.15.003
15. Papapostolou D, et al. Paul of Aegina (ca 625-690 AD): Operating on All, from Lymph Nodes in the Head and Neck to Visceral Organs in the Abdomen. *Cureus* 2020;12(3):e7287. DOI:10.7759/cureus.7287
16. Faruqi YM. Contributions of Islamic scholars to the scientific enterprise. *International Education Journal* 2006;7(4):391-9.
17. Golzari SE, et al. A brief history of elephantiasis. *Clinical Infectious Disease* 2012; 55:1024–5.
18. Altıntaş A. İbn Sina'nın Kısa Hayat Hikayesi ve Hıfzı Sıhhat (Sağlığı Korumak). *Anadolu Tıbbi Dergisi* 2022;1(1):1-15.
19. Keele KD. Leonardo da Vinci's influence on Renaissance Anatomy. *Medical history* 1964;8(4):360–70. DOI:10.1017/s0025727300029835
20. De Campos D, Buso L. A late self-portrait of Michelangelo Buonarroti (1475-1564) in the cartoon of the Epifania in the British Museum. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 2020;91(4):e2020115. DOI:10.23750/abm.v91i4.8991
21. Markatos K, et al. Charles Estienne (1504-1564): His Life, Work, and Contribution to Anatomy and the First Description of the Canal in the Spinal Cord. *World Neurosurgery* 2017;100:186-9. DOI:10.1016/j.wneu.2016.12.126
22. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of lymphatic system in the seventeenth century. Part I: the early history. *Acta Chirurgica Belgica* 2016;116 (4):260-6. DOI:10.1080/00015458.2016.1176792
23. Pioreschi P. The Discovery of the Systemic Circulation: Review and Reappraisal. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History* 2008;16:117-20.
24. Ambrose CT. Immunology's first priority dispute—an account of the 17th-century Rudbeck–Bartholin feud. *Cell Immunology* 2006;242(1):1–8. DOI: 10.1016/j.cellimm.2006.09.004
25. Adanır SS, Bahşi İ. The giant anatomist, whose value is later understood: Bartolomeo Eustachi. *Child's nervous system* 2021;37(1):1–4. DOI: 10.1007/s00381-019-04107-1
26. Porzionato A, et al. The anatomical school of Padua. *Anatomical record* 2012;295(6):902–16. DOI:10.1002/ar.22460
27. Rosenberg SL. Hieronymus Fabricius Ab Aquapendente: Part II. *Cal West Med* 1933;38(4):260-3.
28. Ribatti D, Crivellato E, Vacca A. The contribution of Bruce Glick to the definition of the role played by the bursa of Fabricius in the development of the B cell lineage. *Clin Exp Immunol* 2006;145(1):1-4. DOI:10.1111/j.1365-2249.2006.03131.x
29. de Bree E, Tsiaoussis J, Schoetsanitis G. The History of Lymphatic Anatomy and the Contribution of Frederik Ruysch. *Hellenic J Surg* 2018;90(6):308–14. DOI: 10.1007/s13126-018-0495-6
30. Guerrini A. Experiments, Causation, and the Uses of Vivisection in the First Half of the Seventeenth Century. *Journal of the History of Biology* 2013;46:227–54.
31. Trapnell DH. Man's Understanding of the Lymphatics, with Particular Reference to the Lung. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58(1):37-40. DOI:10.1177/003591576505800110
32. Perrini P, Lanzino G, Parenti GF. Niels Stensen (1638-1686): scientist, neuroanatomist, and saint. *Neurosurgery* 2010;67(1):3–9. DOI: 10.1227/01.NEU.0000370248.80291.C5
33. Wendler D. Nathanael Highmore (1613-1685) und die Oberkieferhöhle [Nathanael Highmore (1613-1685) and the maxillary sinus]. *Anat Anz.* 1986;162(5):375-80.
34. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of the lymphatics in the seventeenth century. Part iii: the dethroning of the liver. *Acta Chir Belg* 2016;116(6):390-7. DOI:10.1080/00015458.2016.1215952
35. Hamilton A. Anatomist and physician Nathaniel Highmore M.D. (1614-1685). *Trans Int Conf Oral Surg* 1973;4:164-8.
36. Eriksson G. Olof Rudbeck som vetenskapsman och läkare: Lars Thorén föreläsning 2003. Sammandrag [Olaus Rudbeck as scientist and professor of medicine]. *Sven Med Tidskr* 2004;8(1):39-44.
37. Ambrose CT. Rudbeck's complaint: a 17th-century Latin letter relating to basic immunology. *Scandinavian journal of immunology* 2007;66(4):486–93. DOI:10.1111/j.1365-3083.2007.01969.x
38. Ijpmma FFA, van Gulik TM. "Anatomy lesson of Frederik Ruysch" of 1670: A tribute to Ruysch's contributions to lymphatic anatomy. *World Journal of Surgery* 2013;37:1996–2001. DOI:10.1007/s00268-013-2013-x
39. Izaguirre Ávila R, de Micheli A. On the history of blood transfusion [En torno a la historia de las transfusiones sanguíneas]. *Revista de Investigacion Clinica* 2002;54(6):552-8.
40. ROMERO RR. Marcello Malpighi (1628-1694), founder of microanatomy. *Int. J. Morphol* 2011;29(2):399-402.
41. Pizzi M, et al. A lucky mistake: The splenic glands of Marcello Malpighi. *Human Pathology* 2018;72:191–5.
42. McDonald SW, Russell D. William Hunter and lymphatics. *Annals of anatomy* 2018;218:40–8. DOI:10.1016/j.aanat.2018.03.002
43. Lenzi P, Bocci G, Natale G. John Hunter and the origin of the term "angiogenesis". *Angiogenesis* 2016;19(2):255–6. DOI:10.1007/s10456-016-9496-7
44. Ribatti D, Crivellato E. The embryonic origins of lymphatic vessels: an historical review. *British journal of haematology* 2010;149(5):669–74. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.08053.x
45. Janjua RM, et al. The legacy of Johann Friedrich Meckel the Elder (1724-1774): a 4-generation dynasty of anatomists. *Neurosurgery* 2010;66(4):758–71. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367997.45720.A6

46. Orsini D, Vanzo F, Agliano M. The anatomical world of Paolo Mascagni. Reasoned reading of the anatomy works of his library. *Medicina Historica* 2017;1(2):84-93. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.11.007
47. Di Matteo B, et al. Art in science: Giovanni Paolo Mascagni and the art of anatomy. *Clinical orthopaedics and related research* 2015;473(3):783–8. DOI:10.1007/s11999-014-3909-y
48. Sandrone S, Riva M. Bartolomeo Panizza (1785-1867). *Journal of neurology* 2014;261(6):1249–50. DOI:10.1007/s00415-013-7028-6
49. Moog FP, Karenberg A. Samuel Thomas Soemmerring (1755–1830). *J Neurol* 2004; 251: 1420–1. DOI:10.1007/s00415-004-0692-9
50. Johnson AR, et al. Real-Time Visualization of the Mascagni-Sappey Pathway Utilizing ICG Lymphography. *Cancers* 2020;12(5):1195. DOI:10.3390/cancers12051195
51. Natale G, et al. The Lymphatic System in Breast Cancer: Anatomical and Molecular Approaches. *Medicina* 2021;57(11):1272. DOI:10.3390/medicina57111272
52. Gonkowski S, Grzybowski A. Alfred Biesiadecki (1839-1889) and his place in the history of dermatology. *Clinics in dermatology* 2020;38(5):591–7. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.04.004.
53. Handley WS. Lymphangioplasty: a new method for the relief of the brawny arm of breast-cancer and for similar conditions of lymphatic edema. *The Lancet* 1908;171(4441):783-5. DOI:10.1016/S0140-6736(00)67447-0
54. Abdalla S, Ellis H. William Sampson Handley (1872-1962): champion of the permeation theory of dissemination of breast cancer. *Journal of medical biography* 2013;21(2):108–111. DOI:10.1258/jmb.2012.012008
55. Jessen NA, et al. The Lymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical research* 2015;40(12):2583–99. DOI:10.1007/s11064-015-1581-6
56. Benveniste H, et al. The Lymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology* 2019;65(2):106-19. DOI:10.1159/000490349
57. Absinta M, et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *Elife* 2017;6:e29738. DOI:10.7554/eLife.29738
58. Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Lymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2017;140(10):2691-705. DOI:10.1093/brain/awx191
59. Haubrich WS. Peyer of Peyer's Patches. *Gastroenterology* 2005;129(1):85. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.010
60. Riva MA, et al. Guglielmo Riva (1627-1677) and the end of hepatocentrism: a 17th-century painting. *Vesalius* 2014;20(2):69-72.